

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005 年 8 月 25 日 (25.08.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/077948 A1

(51) 国際特許分類: C07D 471/04, A61K 31/437, 31/444, 31/4745, 31/496, A61P 31/00, 31/10

[JP/JP]; 〒9338511 富山県高岡市長慶寺530番地 第一ファインケミカル株式会社内 Toyama (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/002337

(74) 代理人: 小栗 昌平, 外(OGURI, Shohei et al.); 〒1076013 東京都港区赤坂一丁目1番3号アーク森ビル13階 栄光特許事務所 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2005 年 2 月 16 日 (16.02.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-038918 2004 年 2 月 16 日 (16.02.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1038234 東京都中央区日本橋3丁目14番10号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 川上 勝浩 (KAWAKAKI, Katsuhiko) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 金井 一夫 (KANAI, Kazuo) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 藤沢 哲則 (FUJISAWA, Tetsunori) [JP/JP]; 〒9338511 富山県高岡市長慶寺530番地 第一ファインケミカル株式会社内 Toyama (JP). 森田 親典 (MORITA, Chikanori) [JP/JP]; 〒9338511 富山県高岡市長慶寺530番地 第一ファインケミカル株式会社内 Toyama (JP). 鈴木 貴 (SUZUKI, Takashi)

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

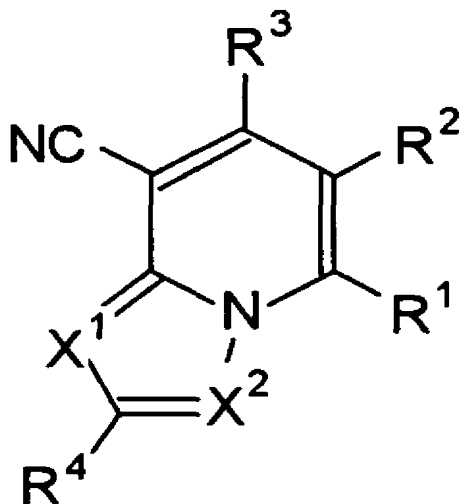
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: FUNGICIDAL HETEROCYCLIC COMPOUNDS

(54) 発明の名称: 抗真菌作用複素環化合物



(I)

(57) Abstract: The invention provides compounds which exert fungicidal activities based on the mechanism of action of the inhibition of 1,6-β-glucan synthesis with broad spectra specifically or selectively; and fungicides containing the compounds, salts thereof, or solvates of both. Compounds represented by the general formula (I), salts thereof, or solvates of both.

(57) 要約: 1, 6-β-グルカン合成阻害という作用メカニズムに基づく抗真菌作用を広くスペクトルで、かつ特異的または選択的に発現し得るような化合物を提供し、このような化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を含有する抗真菌剤を提供する。下式 (I) で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

WO 2005/077948 A1

明 細 書

抗真菌作用複素環化合物

技術分野

[0001] 本発明は、病原性真菌に対して抗真菌作用を示す化合物、その塩、またはこれらの溶媒和物に関する。またこれらを含む抗真菌剤に関する。

背景技術

[0002] 真菌は、ヒト、動物、植物等に感染して様々な疾病を引き起こすことが知られている。

例えば、ヒトの皮膚の表皮角質層や爪、毛髪等の角化組織、口腔等の粘膜上皮に表在性真菌症を起こす他、体表面から深い部位にある皮膚組織に対しても深部皮膚真菌症を起こし、食道や内臓、脳などの深部組織でも深在性真菌症を起こす。ヒトに感染して深在性真菌症を起こす病原性真菌の主なものとしては、カンジダ属、クリプトコッカス属、アスペルギルス属等が知られ、表在性真菌症では、皮膚、口腔、膣等に感染するカンジダ属、手足の皮膚に感染する白癬菌等が主なものと考えられている。その他にも多様な真菌が存在し、動植物に感染すると考えられている。

[0003] 1950年以降の抗生物質、化学療法薬に関する研究開発の急速な進歩、およびそれらの広範な普及により、細菌性の感染症に対する多くの治療薬が開発されてきた。同様に抗真菌薬の開発へ向けても多大な努力が払われたが、抗菌化学療法剤の開発に比較して、現在臨床の場に供されている化合物は少ない。その一方で、医療現場における抗菌性薬剤（抗生物質や化学療法剤）の繁用、悪性腫瘍、白血病、臓器や骨髄移植、および後天性免疫不全症候群等により免疫力の低下したコンプロマイズトホストの増加等により、近年では深在性真菌症が増加して、問題となっている。

[0004] 現在の臨床の場にて使用されている主な抗真菌剤としては、ポリエンマクロライド系、フロロピリミジン系、アゾール系等がある。表在性真菌症の治療には、主に外用として使用され、それらには多種のアゾール系薬剤を始め、ポリエンマクロライド系のナイスタチン、グリセオフルビン、塩酸テルビナフィン、塩酸ブテナフィン、塩酸アモロルフィン等が用いられている。一方、近年増加が著しい深在性真菌症の治療においては

アゾール系フルコナゾールとイトラコナゾールが、他の薬物に比較して安全性が高いことから多用されているが、これらは抗菌スペクトルが狭いことが問題とされている。また、ポリエンマクロライド系薬剤であるアンホテリシンBは、抗菌スペクトルが広く有効性も高いが、毒性(副作用)の面からみて問題がある。さらに、フロロピリミジン系薬剤であるフルシトシンは、毒性は低いものの容易に真菌の耐性化を招く。このように、現在、深在性真菌症の治療に使用されている薬剤は、抗菌スペクトル、有効性、安全性等の面からみて医療満足度の高いものは極めて少ない。さらに、これら抗深在性真菌剤のうちで特に多用されているフルコナゾールは病原性真菌のうち、例えば、カンジダ・グラブラタ、カンジダ・トロピカリス、カンジダ・クルーセイ等には低感受性であり、また、耐性菌も出現しつつある。したがって、臨床ではこれらの問題点を克服した新規抗真菌薬が待ち望まれている。

- [0005] 一方、近年の真菌症療法の発達や新規抗真菌剤の開発へ向けて、有用性を科学的に評価するための試験方法が確立され、作用メカニズムの研究の進歩と相俟って、より有効で安全な薬剤の開発が望まれている。耐性菌問題の克服という点からも、新規作用メカニズムを有する抗真菌剤の開発も待望されている。

さらには、安全性面の問題から、真菌が細菌(原核細胞)とは異なって、ヒトと同様の真核細胞であるため、特異的(選択的)に真菌細胞に障害を及ぼす化合物を開発する必要がある。

- [0006] こうした状況下、真菌の主要な細胞壁構成成分の合成、いわゆる細胞壁多糖合成系を阻害する薬剤、すなわち真菌に特異的に存在する細胞壁多糖系の合成酵素を作用標的分子とする抗真菌剤が作用メカニズムの新規性や選択毒性の面から期待されている。真菌細胞壁を構成している多糖としては、 β -グルカン、キチンあるいはキトサン、そしてマンナンが知られており、そのうちの真菌細胞壁の主要な構成成分である β -グルカンは、1, 3- β -グルカンと1, 6- β -グルカンに分けられる。

- [0007] 1, 3- β -グルカン合成酵素阻害剤としては、これまでにパプラカンジン類(非特許文献1)、エキノカンジン類(非特許文献2)、ニューモカンジン類(非特許文献3)、アクレアシン類(非特許文献4)等が報告されている。

1, 6- β -グルカン合成酵素阻害剤としては3環系のイミダゾ[1, 2-a]ピリジン誘導

体が報告されている(特許文献1)が、より増殖抑制の強い、広い対象病原性真菌スペクトラムをもつ1, 6- β -グルカン合成酵素阻害剤を開発する必要がある。

- [0008] 一方、2環系の骨格をもつピリジン誘導体として、イミダゾピリジン、トリアゾロピリジン、ピラゾロピリジンおよびその誘導体が、非常に広範囲にわたる領域で薬理活性をもつことが知られており、イミダゾピリミジンやピラゾロピリミジン誘導体が植物病害を起こす真菌に対する抗真菌作用を示す報告がある(特許文献2、非特許文献5)。

特許文献1:特願2002-022767号(国際出願番号PCT/JP03/00912号)

特許文献2:国際公開03/022850号パンフレット

非特許文献1:ジャーナル オブ アンチビオティクス、第36巻、1539頁(1983年)

非特許文献2:ジャーナル オブ メディシナルケミストリー、第38巻、3271頁(1995年)

非特許文献3:ジャーナル オブ アンチビオティクス、第45巻、1875頁(1992年)

非特許文献4:ジャーナル オブ バイオケミストリー、第105巻、606頁(1989年)

非特許文献5:ジャーナル オブ メディシナルケミストリー、第18巻、1253頁(1975年)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0009] 本発明の目的は、1, 6- β -グルカン合成阻害という作用メカニズムに基づく抗真菌作用を広スペクトルで、かつ特異的または選択的に発現し得るような化合物を提供し、このような化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を含有する抗真菌剤を提供することである。

課題を解決するための手段

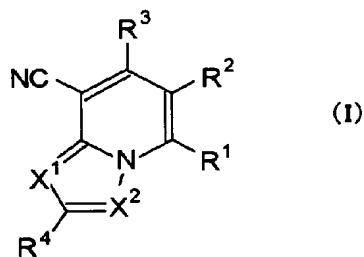
- [0010] 本発明者らは、1, 6- β -グルカン合成酵素の阻害による抗真菌活性を示す化合物を獲得する目的で、化合物の探索を実施し、 $[^{14}\text{C}]$ -グルコースの取り込みを指標とする生体高分子合成阻害試験により1, 6- β -グルカン合成阻害作用を示す化合物を見出した。さらにその化合物と構造的に類似した化合物群が病原性の真菌に抗真菌作用を示すかを検証した。その結果、式(I)で表わされる、塩基性置換基を置換基として有する、イミダゾピリジン、トリアゾロピリジンおよびピラゾロピリジン誘導体、そ

の塩並びにそれらの溶媒和物が、1, 6- β -グルカン合成阻害を作用メカニズムとする、広範囲で強い抗真菌作用を示し、特に深在性真菌症の代表的な起因菌であるカンジダ属、クリプトコッカス属およびアスペルギルス属に対して抗菌作用を示すことを見出し、本発明を完成させた。

[0011] すなわち、本発明は、以下の態様を含む。

1. 下式(I)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

[化1]



[式中、

R^1 は、置換基を有していてもよい塩基性基を意味し、

R^2 は、

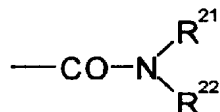
水素原子、

ハロゲン原子、

カルボキシ基、

下式

[化2]



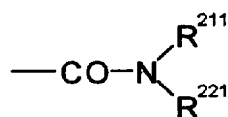
(式中、 R^{21} および R^{22} は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を表す。)で表される基、

炭素数1から6のアルキル基、

炭素数2から6のアルケニル基、

炭素数2から6のアルキニル基、

炭素数2から7のアシル基、
炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、
炭素数3から6のシクロアルキル基、
炭素数5から6のシクロアルケニル基、
炭素数4から12のシクロアルキルアルキル基、
炭素数6から10のアリール基、
炭素数7から12のアラルキル基、
炭素数2から10の単環式、二環式もしくはスピロ環式の複素環基(窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。)、
炭素数3から10のヘテロアリール基、または
炭素数3から12のヘテロアリールアルキル基を意味するが、
 R^2 がアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アシル基、またはアルコキシカルボニル基である場合、これらは、[置換基群2-1]から選ばれる1種以上の基1個以上を置換基として有していてもよく；
[置換基群2-1]：
ハロゲン原子、
アミノ基、
イミノ基、
ニトロ基、
水酸基、
メルカプト基、
カルボキシ基、
シアノ基、
スルホ基、
ジアルキルホスホリル基、下式
[化3]



(式中、 R^{211} および R^{221} は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を表す。) で表される基、

炭素数1から6のアルコキシ基、

炭素数1から6のアルキルチオ基、

炭素数2から7のアシル基、

炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、

炭素数3からの6シクロアルキル基、

炭素数6から10のアリール基、および

炭素数6から10のアリールチオ基。

ここで、[置換基群2-1]のアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のヒドロキシアルキル基、炭素数1から6のメルカプトアルキル基、炭素数2から7のアシル基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、炭素数3から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から12のアラルキル基、芳香族複素環基、炭素数1から6のアルキルスルホニル基、および炭素数6から10のアリールスルホニル基からなる群の基から選ばれる1個または2個の基を置換基として有していてもよく、さらに、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよく；

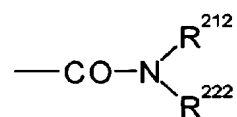
[置換基群2-1]の水酸基、または[置換基群2-1]のメルカプト基は、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアミノアルキル基、炭素数1から6のヒドロキシアルキル基、炭素数1から6のメルカプトアルキル基、炭素数2から7のアシル基、炭素数3から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から12のアラルキル基、芳香族複素環基からなる群の基から選ばれる置換基を有していてもよく；

R^2 が、シクロアルキル基であるときは、これらは[置換基群2-2]から選ばれる1種以上の基1個以上を置換基として有していてもよく；

[置換基群2-2]：

ハロゲン原子、
 アミノ基、
 イミノ基、
 ニトロ基、
 水酸基、
 メルカプト基、
 カルボキシ基、
 シアノ基、
 スルホ基、
 下式

[化4]



(式中、 R^{212} および R^{222} は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を表す。) で表される基、

炭素数1から6のアルコキシ基、

炭素数1から6のアルキルチオ基、

炭素数2から7のアシル基、および

炭素数1から7のアルコキシカルボニル基；

[置換基群2-2]の氨基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のヒドロキシアルキル基、炭素数1から6のメルカプトアルキル基、炭素数2から7のアシル基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、炭素数3から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から12のアラルキル基、芳香族複素環基、炭素数1から6のアルキルスルホニル基、および炭素数6から10のアリールスルホニル基からなる群の基から選ばれる1個または2個の基を置換基として有していてもよく、さらに、該氨基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよく；

R^2 がアリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、またはヘテロアリールアルキル基

である場合、これらは[置換基群2-3]から選ばれる1種以上の基1個以上を置換基として有していてもよく;

[置換基群2-3]:

ハロゲン原子、

アミノ基、

イミノ基、

ニトロ基、

水酸基、

メルカプト基、

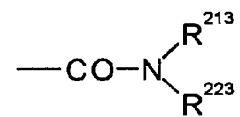
カルボキシ基、

シアノ基、

スルホ基、

下式

[化5]



(式中、 R^{213} および R^{223} は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を意味する。)で表される基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から7のアシル基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、炭素数7から12のアラルキルオキシ基、炭素数8から15のアラルキルオキシカルボニル基、アリール基、および炭素数2から10の単環式、二環式もしくはスピロ環式の複素環基(窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。);

[置換基群2-3]のアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のヒドロキシアリル基、炭素数1から6のメルカプトアルキル基、炭素数2から7のアシル基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、炭素数3から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から12のアラルキル基、芳香族複素環基、炭素数1から6のアルキルスルホニル基、および炭素数6から10のアリールス

ルホニル基からなる群の基から選ばれる1個または2個の基を置換基として有していてもよく、さらに、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよく;

R^2 が複素環基である場合は、次の[置換基群2-4]から選ばれる1個または2個の基を置換基として有してもよく;

[置換基群2-4]:

ハロゲン原子、

アミノ基、

水酸基、

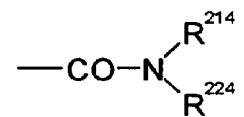
メルカプト基、

カルボキシ基、

スルホ基、

下式

[化6]



(式中、 R^{214} および R^{224} は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を表す。)で表される基、

炭素数1から6のアルキル基、

炭素数2から6のアルケニル基、

炭素数2から6のアルキニル基、

炭素数1から6のアルコキシ基、

炭素数1から6のアルキルチオ基、

炭素数1から6のハロゲンアルキル基、

炭素数2から7のアシル基、

炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、および

炭素数6から10のアリール基;

ここで、[置換基群2-4]のアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭

素数1から6のヒドロキシアルキル基、炭素数1から6のメルカプトアルキル基、炭素数2から7のアシル基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、炭素数3から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から12のアラルキル基、炭素数2から10の単環式、二環式もしくはスピロ環式の複素環基(窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。)、芳香族複素環基、炭素数1から6のアルキルスルホニル基、および炭素数6から10のアリールスルホニル基からなる群の基から選ばれる1個または2個の基を置換基として有していてもよく、さらに、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよく;

さらに R^1 と R^2 とが一緒になり、これらが結合している炭素原子を含んで、環状構造を形成してもよく、この環内には、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種または1種以上のヘテロ原子を1個から2個を含み、ここで形成される構造部分は、飽和でも不飽和でもいずれでもよい;

R^3 は、

水素原子、

ハロゲン原子、

アミノ基、

水酸基、

メルカプト基、

ニトロ基、

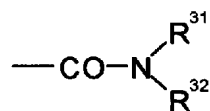
シアノ基、

ホルミル基、

カルボキシ基、

下式

[化7]



[0012] (式中、 R^{31} および R^{32} は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、ま

たは炭素数6から10のアリール基を表す。)で表される基、

炭素数1から6のアルキル基、

炭素数2から6のアルケニル基、

炭素数2から6のアルキニル基、

炭素数1から6のアルコキシ基、

炭素数1から6のアルキルチオ基、

炭素数2から5のアシル基、

炭素数2から5のアルコキシカルボニル基、

炭素数3から7のシクロアルキル基、

炭素数4から7のシクロアルケニル基、

炭素数6から10のアリール基、

炭素数7から12のアラルキル基、

炭素数3から10のヘテロアリール基を意味するが;

該アミノ基、該水酸基、または該メルカプト基は、保護基によって保護されていてもよく;

R^3 が、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アシル基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、またはヘテロアリール基である場合、これらは[置換基群3-1]から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有していてもよく;

[置換基群3-1]:

アミノ基、

水酸基、

メルカプト基、

ハロゲン原子、

炭素数1から6のアルコキシ基、

炭素数1から6のアルキルチオ基、

炭素数2から5のアシル基、および

炭素数2から5のアルコキシカルボニル基;

[置換基群3-1]のアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、芳香族複素環基、炭素数2から5のアシル基、および炭素数2から5のアルコキシカルボニル基からなる群の基から選ばれる1個または2個の基を置換基として有してもよく、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。

さらに R^2 と R^3 とは一緒になってポリメチレン鎖構造を形成し、 R^2 と R^3 が結合する炭素原子を含んで、5員環または6員環の環状構造を形成してもよいが、このポリメチレン鎖は、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1または2個含んでいてもよく、ここで形成されたポリメチレン鎖は、[置換基群3-2]から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有していてもよい；

[置換基群3-2]：

アミノ基、

水酸基、

メルカプト基、

ハロゲン原子、

炭素数1から6のアルコキシ基、

炭素数1から6のアルキルチオ基、

炭素数2から5のアシル基、および

炭素数2から5のアルコキシカルボニル基。

[置換基群3-2]のアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、芳香族複素環基、炭素数2から5のアシル基、および炭素数2から5のアルコキシカルボニル基からなる群の基から選ばれる1個または2個の基を置換基として有してもよく、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい；

さらに、 R^2 と R^3 とが一緒になってポリメチレン鎖構造を形成し、 R^2 と R^3 が結合する炭素原子を含んで、5員環または6員環の環状構造を形成してもよい。さらにこのポリメチレン鎖は、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1または2個含んでいてもよい。

ここで形成されたポリメチレン鎖は、[置換基群3-2]から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有していてもよい；

[置換基群3-2]:アミノ基、水酸基、メルカプト基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から5のアシル基、および炭素数2から5のアルコキシカルボニル基。

[置換基群3-2]のアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、芳香族複素環基、炭素数2から5のアシル基、および炭素数2から5のアルコキシカルボニル基からなる群の基から選ばれる1個または2個の基を置換基として有してもよく、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。

R⁴は、

水素原子、

ハロゲン原子、

アミノ基、

水酸基、

メルカプト基、

ニトロ基、

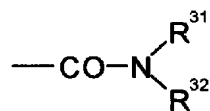
シアノ基、

ホルミル基、

カルボキシ基、

下式

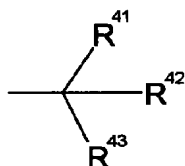
[化8]



(式中、R³¹およびR³²は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を表す。)で表される基、炭素数1から4のアルキル基、

炭素数3から8の環状アルキル基、
 炭素数6から10のアリール基、
 炭素数5から9のヘテロアリール基、
 炭素数2から6のアルキニル基、または
 式

[化9]



(式中、 R^{41} および R^{42} は、各々独立に、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、であるか、または、両者が一体化して、エクソメチレン構造となってもよく、このエクソメチレン構造は、さらに炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6のハロゲノアルキル基、を置換基として有していてもよい。

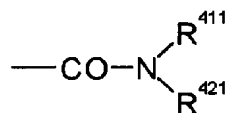
R^{43} は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトリル基、ニトロ基、カルボキシ基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、炭素数2から7のアルキルアミノカルボニル基、炭素数7から11のアリールアミノカルボニル基、炭素数2から7のシクロアルキルアミノカルボニル基、炭素数8から12のアラルキルアミノカルボニル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、炭素数1から6のヒドロキシアルキル基、炭素数1から6のアミノアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数3から8のシクロアルキル基、炭素数3から8のシクロアルキルオキシ基、炭素数7から11のアラルキル基、または炭素数7から11のアラルキルオキシ基を意味する。)で表される基である。

R^4 が、アルキル基、環状アルキル基、アリール基、またはヘテロアリール基である場合、そして R^{43} がアルキル基である場合、これらは[置換基群4]から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有していてもよく、

[置換基群4]:

ハロゲン原子、
 アミノ基、
 ニトロ基、
 水酸基、
 メルカプト基、
 カルボキシ基、
 シアノ基、
 スルホ基、
 下式

[化10]



(式中、 R^{411} および R^{421} は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を意味する。) で表される基、

炭素数1から6のアルコキシ基、

炭素数1から6のアルキルチオ基、

炭素数2から7のアシル基、

炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、

炭素数7から12のアラルキルオキシ基、

炭素数8から15のアラルキルオキシカルボニル基、

炭素数6から10のアリール基、および

炭素数2から10の単環式、二環式もしくはスピロ環式の複素環基(窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む)。

[置換基群4]のアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のヒドロキシアルキル基、炭素数1から6のメルカプトアルキル基、炭素数2から7のアシル基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、炭素数3から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から12のアラルキル基、芳香族複素環

基、炭素数1から6のアルキルスルホニル基、および炭素数6から10のアリールスルホニル基からなる群の基から選ばれる1個または2個の基を置換基として有していてもよく、さらに、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよく;

[置換基群4]の水酸基、またはメルカプト基は、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアミノアルキル基、炭素数1から6のヒドロキシアルキル基、炭素数1から6のメルカプトアルキル基、炭素数2から7のアシル基、炭素数3から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から12のアラルキル基、芳香族複素環基からなる群の基から選ばれる置換基を有していてもよく、 R^4 が、アルキニル基の場合は、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から12のアルコキシアルキル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、またはカルボキシ基、を置換基として有していてもよく;
 X^1 および X^2 は、各々独立に、

窒素原子であるかまたは、

ハロゲン原子、

炭素数1から6のアルコキシ基、

置換基を有していてもよい炭素数1から6のアルキル基、

もしくはエステル基で置換されていてもよい炭素原子を意味するが、

X^1 および X^2 のいずれか一方は必ず窒素原子であり;

ここで、アルキル基の置換基は、次の置換基の群から選ばれる、1または1以上の基であり;

ハロゲン原子、

アミノ基、

ニトロ基、

水酸基、

メルカプト基、

カルボキシ基、

シアノ基、

炭素数1から6のアルコキシ基、

炭素数1から6のアルキルチオ基、
炭素数2から7のアシル基、
炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、
炭素数3からの6シクロアルキル基、および
炭素数6から10のアリール基；
炭素原子上の置換基がエステルであるときこれらは、
炭素数1から6のアルキルエステル、
炭素数6から10のアリールエステル、
または炭素数1から6のアルキル基と炭素数6から10のアリール基とから構成されるア
ラルキルエステルでよく；
さらにこれらのアリールエステルおよびアラルキル基のアリール部分は、次の置換基
の群から選ばれる、1または1以上の基によって置換されていてもよい；
ハロゲン原子、
アミノ基、
ニトロ基、
水酸基、
メルカプト基、
カルボキシ基、
シアノ基、
炭素数1から6のアルキル基、
炭素数1から6のアルコキシ基、
炭素数1から6のアルキルチオ基、
炭素数2から7のアシル基、
炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、
炭素数3からの6シクロアルキル基、および
炭素数6から10のアリール基；
を意味する。]

2. R^1 の塩基性基が、

- (1)置換基を有していてもよい、炭素数1から6のアミノ置換アルキル基、
 - (2)置換基を有していてもよい、炭素数3から6のアミノ置換環状アルキル基、
 - (3)置換基を有していてもよい、炭素数3から6のアミノシクロアルケニル基、
 - (4)置換基を有していてもよい、二環性骨格との結合部位が芳香環である、アミノ置換アラルキル基、
 - (5)置換基を有していてもよい、炭素数1か6のアミノアルキル置換アミノ基
 - (6)置換基を有していてもよい、炭素数3から6のアミノ置換環状アルキルアミノ基、
 - (7)置換基を有していてもよい、炭素数3から6のアミノシクロアルケニルアミノ基、
 - (8)置換基を有していてもよい、二環性骨格との結合部位が芳香環である、アミノ置換アラルキルアミノ基、または
 - (9)置換基を有していてもよい、含窒素複素環置換基
- であり;

ここで、(1)から(8)の置換基において塩基性発現基であるアミノ基は、次の置換基群[1-1]から選ばれる、1または2(2のときは同一でも異なってもよい。)の置換基を有していてもよく;

置換基群[1-1]:

炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、炭素数3から10のシクロアルキル基、炭素数4から10のシクロアルケニル基、およびアミノ酸、ジペプチド、もしくは3個から5個のアミノ酸からなるポリペプチドから導かれる基;

さらに、置換基群[1-1]から選ばれた置換基が、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基、またはシクロアルケニル基、である場合、これらは[置換基群1-1-1]から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有していてもよく;

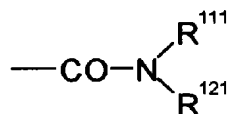
[置換基群1-1-1]:水酸基、メルカプト基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、および炭素数3から10のシクロアルキル基;

さらに(9)の含窒素複素環基は、好ましくは、炭素原子を結合部位とし、飽和もしくは部分飽和であって炭素数2から10の単環式、二環式もしくはスピロ環式の複素環基(

窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。)であり、さらにこの複素環基上の置換基が[置換基群1-2]から選択されて有されていてもよく;

[置換基群1-2]:ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、オキシ基、下式

[化12]



(式中、 R^{111} および R^{121} は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を表す。)で表される基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から8のアミノアルキル基、炭素数3から8のアミノシクロアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、および炭素数1から6のアルキルアミノ基;

ここで、[置換基群1-2]のアルキル基、アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、アルコキシ基、アルキルチオ基、ハロゲノアルキル基、またはアミノアルキル基のアルキル部分は、[置換基群1-2-1]から選ばれる1種以上の基1個以上を置換基として有してもよく;

[置換基群1-2-1]:ハロゲン原子、水酸基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、炭素数2から7のアルキルカルボニルアミノ基、および炭素数6から10のアリール基;

ここで、[置換基群1-2]のアミノ基、アミノアルキル基、アミノシクロアルキル基、およびアルキルアミノ基のアミノ基部分は保護基によって保護されていてもよく、また、炭素数1から6のアルキル基(水酸基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルコキシ基、およびアルキルチオ基からなる群の基から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有していてもよい。)を置換基として1個または2個有していてもよく、また、アミノ酸、ジペプチド、または3個から5個のアミノ酸からなるポリペプチドが結合していてもよい;

である、上記1. に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

3.

R^1 が、置換基を有していてもよい含窒素複素環基である上記2. に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

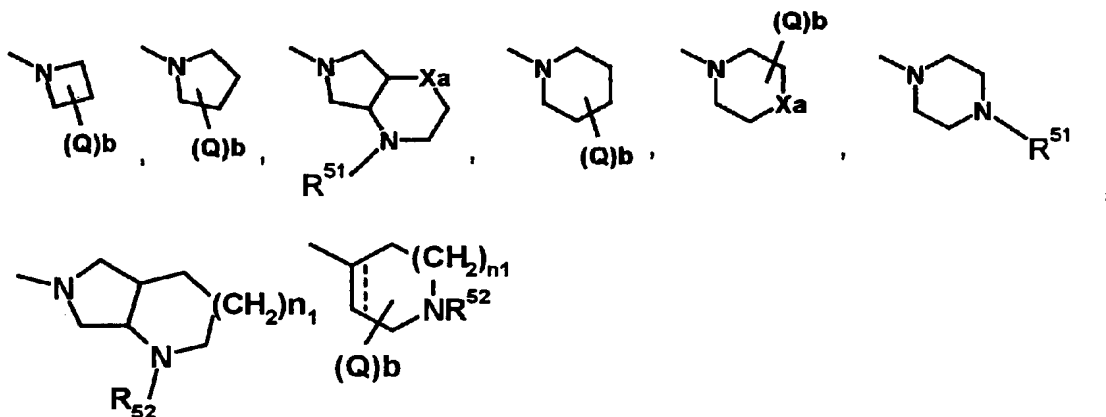
4.

R^1 が、置換基を有していてもよい含窒素複素環基であって、該含窒素複素環基が飽和または部分飽和の含窒素複素環基である上記3. に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

5.

R^1 が、下式で表される基である上記4. に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物；

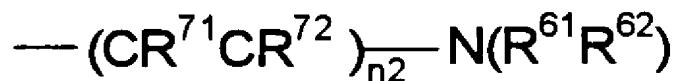
[化13]



[式中、 Xa は、酸素原子、硫黄原子、置換基または NR^{52} を意味し、

R^{51} および R^{52} は、各々独立に、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、または炭素数3から6のシクロアルキル基を意味し、置換基 Q は、次式、

[化14]



で表わされる置換基を意味し、

bは、0、1、または2の整数を意味し、

n1は0または1の整数を意味し、

n2は0、1または2の整数を意味し、

R^{61} および R^{62} は、各々独立に、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数1から6のハロゲノアルキル基であるか、アミノ酸、ジペプチド、もしくは3個から5個のアミノ酸からなるポリペプチドから導かれる基を意味し、

R^{71} および R^{72} は、各々独立に、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、炭素数1から6のヒドロキシアルキル基、炭素数1から6のアミノアルキル基、炭素数2から12のアルコキシアルキル基、炭素数3から6のシクロアルキル基、置換基を有してもよいフェニル基、または置換基を有していてもよい炭素数3から10のヘテロアリール基を意味し、

点線は該結合部分が二重結合となってもよいことを意味する。]

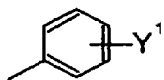
6.

R^2 が、置換基を有していてもよい炭素数6から10のアリール基であるかまたは炭素数2から10の単環式、二環式もしくはスピロ環式の複素環基(窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。)である上記1. から5. のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

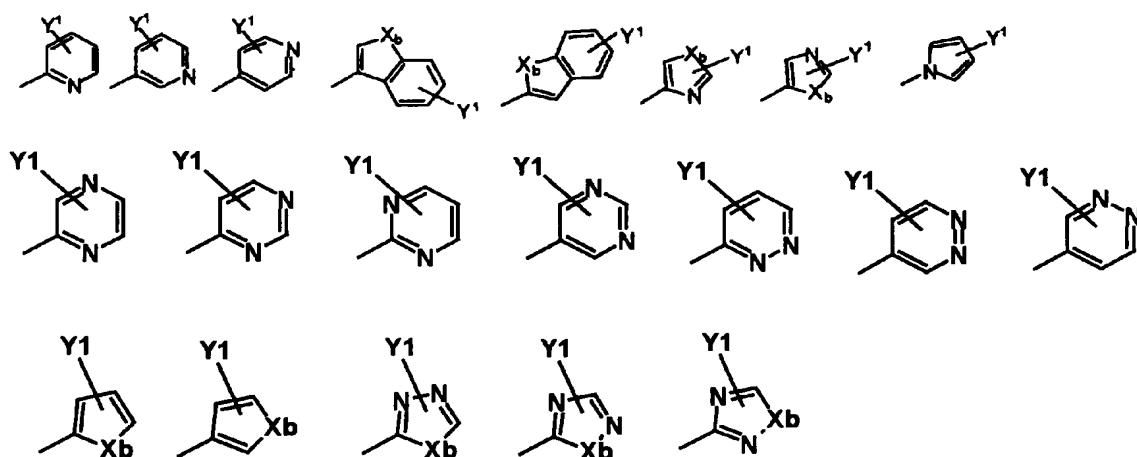
7.

R^2 が、下式で表される基である上記6. に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物;

[化15]



[化16]



[0013] (式中、Xbは、酸素原子、硫黄原子、置換基または NR^8 を意味するが、ここで R^8 は、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数1から6のハロゲノアルキル基を意味する。置換基 Y^1 は、[置換基群2-2]に前述したと同じものを意味する。)

8.

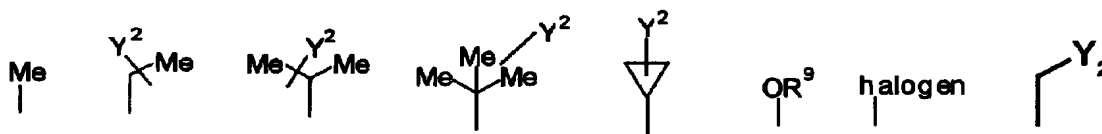
R^3 が、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、メルカプト基、置換基を有していてもよい炭素数1から4のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から5のアシル基、または炭素数2から5のアルコキシカルボニル基である上記7. に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物；

このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数3から10のヘテロアリール基、炭素数2から5のアシル基、および炭素数2から5のアルコキシカルボニル基からなる群の基から選ばれる1個または2個の基を置換基として有してもよく、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。

9.

R^3 が、下式表される基である上記7. に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物；

[化17]



(式中、 R^9 は、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数3から7のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から12のアラルキル基、芳香族複素環基を意味し、置換基 Y^2 は、アミノ基、水酸基、メルカプト基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から5のアシル基、または炭素数2から5のアルコキシカルボニル基を意味し、このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、芳香族複素環基、炭素数2から5のアシル基、および炭素数2から5のアルコキシカルボニル基からなる群の基から選ばれる1個または2個の基を置換基として有してもよく、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。)

10.

R^3 が、下式で表される基である上記7.に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物;

[化18]



(式中、 R^9 は、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数3から7のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から12のアラルキル基、芳香族複素環基を意味し、置換基 Y^2 は、アミノ基、水酸基、メルカプト基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から5のアシル基、または炭素数2から5のアルコキシカルボニル基を意味し、このうちのアミノ基は、ホ

ルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、芳香族複素環基、炭素数2から5のアシル基、および炭素数2から5のアルコキシカルボニル基からなる群の基から選ばれる1個または2個の基を置換基として有してもよく、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。)

11.

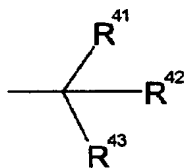
Y^2 が、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルコキシ基、水酸基、またはアミノ基であり、 R^9 が、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数3から7のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、または炭素数7から12のアラルキル基である、上記9. または10. に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

12.

Y^2 が、フッ素原子、塩素原子、メトキシ基、または水酸基であり、 R^9 が、水素原子、メチル基、エチル基、またはイソプロピル基である上記9. または10. に記載の化合物。

13.

R^4 が、置換基を有していてもよい炭素数1から4のアルキル基であるかまたは下式；
[化19]



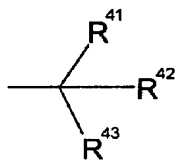
(R^{41} 、 R^{42} 、および R^{43} は既に定義したとおりである。)

で現れる化合物である上記1. から12. のいずれか一項に記載の一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

14.

R^4 が下式

[化20]



(R^{41} 、 R^{42} 、および R^{43} は既に定義したとおりである。)

で表される構造の置換基である上記1. から12. のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

15.

式(I)で表される化合物において、

R^2 が、アリール基であり；

R^1 が、飽和また部分飽和の置換基を有する環状置換基であり；

R^3 が、炭素数1から3のアルキル基であり；

R^4 が、(1)炭素数2から5の分枝鎖状となってもよいアルキル基またはアルキレン基、(2)炭素数3ないし4の環状アルキル基、(3)フッ素原子または塩素原子を有する炭素数2から5の分枝鎖状となってもよいアルキル基、(4)炭素数2から5のアルコキシアルキル基、および(6)エチル基上に1もしくは2のメチル基を有していてもよい置換ベンジルオキシエチル基の群の基から選ばれる置換基；

の組合せである化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

16.

式(I)で表される化合物において、

R^2 が、アリール基であり；

R^1 が、アミノ基、アルキルアミノ基もしくはジアルキルアミノ基で置換された飽和また部分飽和の含窒素複素環基であり；

R^3 が、炭素数1から3のアルキル基であり；

R^4 が(1)炭素数2から5の分枝鎖状となってもよいアルキル基またはアルキレン基、(2)炭素数3ないし4の環状アルキル基、(3)フッ素原子または塩素原子を有する炭素数2から5の分枝鎖状となってもよいアルキル基、(4)炭素数2から5のアルコキシアルキル基、または(6)エチル基上に1もしくは2のメチル基を有していてもよい置換ベンジルオキシエチル基の群の基から選ばれる置換基；

の組合せである化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

17.

式(I)で表される化合物において、

R^2 が、フェニル基であり;

R^1 が、アミノ基、アルキルアミノ基またはジアルキルアミノ基で置換されたピロリジニル基であり;

R^3 が、メチル基; R^4 がエチル基、イソプロピル基、ノルマルブチル基、第三級ブチル基、シクロプロピル基、プロピレン-2-イル基、メキシメチル基、フルオロメチル基、2-クロロエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル基、2-ベンジルオキシエチル基、2-ベンジルオキシ-1, 1-ジメチル-エチル基、および2-(4-フルオロフェニルメチル)オキシエチル基の群の基から選ばれる置換基である;
の組合せである化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

18.

式(I)で表される化合物において、

R^2 が、フェニル基であり;

R^1 が、アミノ基、メチルアミノ基またはジメチルアミノ基で置換されたピロリジニル基であり;

R^3 が、メチル基; R^4 がエチル基、イソプロピル基、ノルマルブチル基、第三級ブチル基、シクロプロピル基、プロピレン-2-イル基、メキシメチル基、フルオロメチル基、2-クロロエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル基、2-ベンジルオキシエチル基、2-ベンジルオキシ-1, 1-ジメチル-エチル基、および2-(4-フルオロフェニルメチル)オキシエチル基の群の基から選ばれる置換基;
の組合せである化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

19.

上記1. から18. のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を含む医薬。

20.

上記1. から18. のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和

物を含有する感染症治療剤。

21.

上記1. から18. のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を含有する抗真菌剤。

22.

上記1. から18. のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を使用する感染症の治療方法。

23.

上記1. から18. のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物の感染症治療のための使用。

発明の効果

- [0014] 本発明は、1, 6- β -グルカン合成阻害という作用メカニズムに基づく抗真菌作用を広スペクトルで、かつ特異的または選択的に発現し得るような化合物を提供し、このような化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を含有する抗真菌剤を提供する。

発明を実施するための最良の形態

- [0015] 本明細書において用いられる用語の定義は以下の通りである。

「アルキル基」またはアルキル部分を含む置換基(例えばアルコキシ基等)におけるアルキル部分は、直鎖状または分枝鎖状のいずれでもよい。具体的には、アルキル基として、メチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、ノルマルブチル基、ノルマルペンチル基、ノルマルヘキシル基、ノルマルヘプチル基、ノルマルオクチル基、ノルマルノニル基、ノルマルウンデシル基、ノルマルドデシル基、ノルマルトリデシル基、ノルマルテトラデシル基、ノルマルペンタデシル基、ノルマルヘキサデシル基、ノルマルヘプタデシル基、ノルマルオクタデシル基、イソプロピル基、イソブチル基、第二級ブチル基、第三級ブチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、第三級ペンチル基、イソヘキシル基、1, 1-ジメチルプロピル基、n-ヘプチル基、n-オクチル基等を挙げることができる。

- [0016] 「シクロアルキル基」は、単環式または二環式の環状アルキル基を意味し、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ビスシクロ[3

. 2. 1]オクト-2-イル基等を挙げることができる。

[0017] 「アルケニル基」は、直鎖状または分枝鎖状のいずれでもよく、炭素炭素二重結合を1個または2個以上有する。具体的には、ビニル基、プロペニル基、ブテン-1-イル基、イソブテニル基、ペンテン-1-イル基、2-メチルブテン-1-イル基、3-メチルブテン-1-イル基、ヘキセン-1-イル基、ヘプテン-1-イル基、オクテン-1-イル基等を挙げることができる。

[0018] 「シクロアルケニル基」は、単環式または二環式の環状アルケニル基を意味し、例えば、2-シクロペンテン-1-イル基、2, 4-シクロペンタジエン-1-イル基、5-ノルボルネン-2-イル基等を挙げることができる。

[0019] 「アルキニル基」は、直鎖状または分枝鎖状のいずれでもよく、炭素炭素三重結合を1個または2個以上有する。具体的には、エチニル基、プロピニル基等を挙げることができる。

[0020] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を意味する。

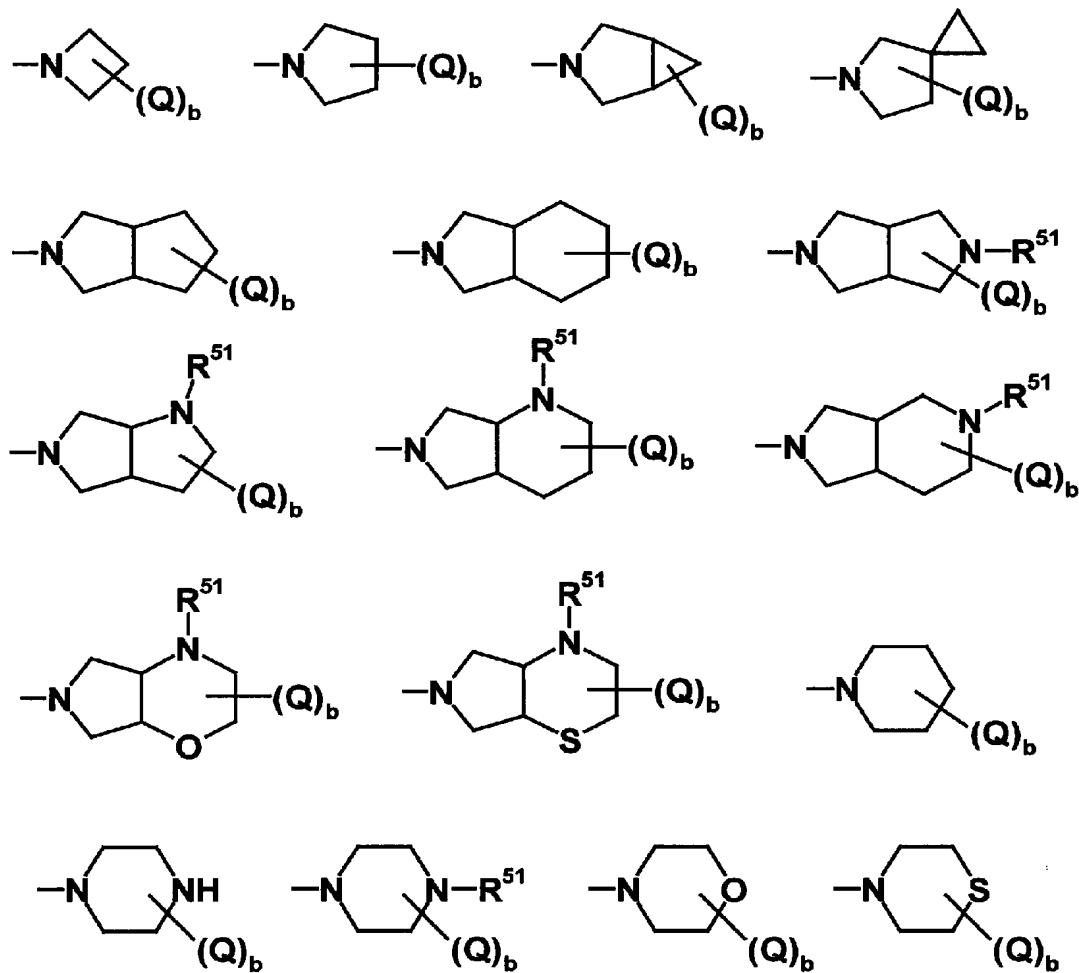
[0021] 「アリール基」とは、芳香族炭化水素の芳香環から水素原子1個を除いた1価基のことを意味する。アリール基を構成する芳香環は単環または縮合環のいずれでもよい。例えば、フェニル基、ナフチル基、アントリル基、アズレニル基等を挙げることができる。

[0022] 「アラルキル基」とは、アルキル基の水素原子が1個または2個以上前記のアリール基で置換されている基を意味する。例えば、ベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等を挙げることができる。

[0023] 「複素環基」とは、飽和、部分飽和、または不飽和の複素環化合物から導かれる基を意味し、単環式、二環式、またはスピロ環式のいずれでもよい。複素環基を与える複素環化合物としては、例えば、アジリジン、アゼチジン、ピロール、フラン、チオフェン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、イミダゾール、ピラゾール、イミダゾリジン、ピラゾリジン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピラン、ピペリジン、ピリダジン、ピリミジン、トリアジン、ピラジン、ピペラジン、ピロリドン、ジオキサン、ピラン、モルホリン、ベンゾ

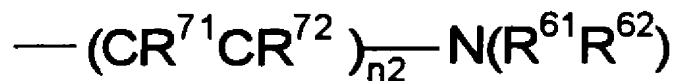
フラン、インドリジン、ベンゾチオフェン、インドール、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、クロマン等を挙げることができ、さらに、下式で表されるものを例示することができる。

[0024] [化30]



[0025] (式中、 R^{51} は、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、または炭素数3から6のシクロアルキル基を意味し、置換基Qは、次式、

[0026] [化31]



[0027] で表わされる置換基を意味し、bは、0、1、または2の整数を意味し、n2は0、1または

2の整数を意味し、 R^{61} および R^{62} は、各々独立に、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数1から6のハロゲノアルキル基であるか、アミノ酸、ジペプチド、もしくは3個から5個のアミノ酸からなるポリペプチドを意味し、 R^{71} および R^{72} は、各々独立に、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、炭素数1から6のヒドロキシアルキル基、炭素数1から6のアミノアルキル基、炭素数2から12のアルコキシアルキル基、炭素数3から6のシクロアルキル基、置換基を有してもよいフェニル基、または置換基を有していてもよい炭素数3から10のヘテロアリール基を意味する。)

[0028] R^{51} としては、水素原子、またはアルキル基が好ましく、アルキル基としては、メチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、またはイソプロピル基が好ましい。

[0029] R^{61} および R^{62} としては、水素原子、またはアルキル基が好ましく、アルキル基としては、メチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、またはイソプロピル基が好ましい。

[0030] R^{71} と R^{72} は、各々独立に、水素原子、アルキル基、ハロゲノアルキル基、アルコキシアルキル基、シクロアルキル基、またはフェニル基が好ましい。これらのうちでも水素原子、メチル基、エチル基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、メキシメチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、またはフェニル基がさらに好ましい。

[0031] また、 R^{71} と R^{72} は、一体化して、炭素数3から6の環構造を形成してもよい。さらに、この環には環を構成する原子として窒素原子を含んでいてもよい。好ましい環構造として、シクロプロピル、シクロブチル、またはシクロペンチルを挙げることができる。

[0032] 「ヘテロアリール基」とは、上記の複素環基の中で、芳香性(あるいは芳香族性)を有するものを特に意味し、「アロマティックヘテロサイクル」と称されるものを意味する。例えば、5員環や6員環で単環性のものや、双環性でベンゾ縮合環系あるいは複素環-複素環縮合環系で、5-6縮合環系、6-6縮合環系のもの等を挙げることができる。例えば、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、トリアジニル基、ピラジニル基、ベンゾフリル基、インドリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基等を挙げることができる。

さらに、本願明細書において「芳香族複素環基」とは、上記のヘテロアリール基のうちで、単環性の5員環または6員環で、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個を含むものを特に意味する。例えば、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、トリアジニル基、ピラジニル基等を挙げることができる。

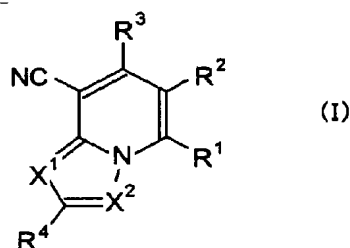
[0033] 本明細書中に、アミノ基、水酸基、またはメルカプト基等について、「保護基によって保護されていてもよい」とある場合の「保護基」はこの分野で汎用されるものであれば特に限定されないが、例えば、第三級ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基類; ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基類; アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基等のアシル基類; 第三級ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリフェニルメチル基等のアルキル基類、またはアラルキル基類; メトキシメチル基、第三級ブトキシメチル基、テトヒドロピラニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル基等のエーテル類; トリメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、第三級ブチルジメチルシリル基、トリベンジルシリル基、第三級ブチルジフェニルシリル基等の(アルキルおよび/またはアラルキル)置換シリル基を挙げることができる。また、アミノ基がフタルイミドとなって保護されていてもよい。

「アミノ酸、ジペプチド、もしくは3個から5個のアミノ酸からなるポリペプチドから導かれる基」、あるいは「アミノ基に結合するアミノ酸、ジペプチド、または3個から5個のアミノ酸からなるポリペプチド」とは、例えば、アミノ酸類、ジペプチド類、およびトリペプチド類、あるいはこれらから導かれる置換カルボニル基である。すなわち、グリシン、アラニン、アスパラギン酸等のアミノ酸類、グリシン-グリシン、グリシン-アラニン、アラニン-アラニン等のジペプチド類、そしてグリシン-グリシン-アラニン、グリシン-アラニン-アラニン等のトリペプチド類、あるいはこれらから導かれる置換カルボニル基を挙げることができる。

[0034] 本発明の式(I)で表される化合物の部分構造および置換基について述べる。

下式(I)、

[0035] [化32]



[0036] で表される化合物において;

R^1 は塩基性基である。すなわち、塩基性を有する置換基であればよい。このような塩基性置換基としては、

- (1)アミノ基を置換基として有する各種の置換基、および
- (2)含窒素複素環置換基を挙げることができる。

アミノ基を置換基として有する各種の置換基とは、二環性骨格とアミノ基とを各種の置換基がリンカーとなって結合させる構造を有している置換基である。

アミノ基は塩基性置換基として分類されるが、本願のような二環性骨格に直結したときには塩基性が低下するので、何らかの置換基をリンカーとして挿入したアミノ基であることが好ましい。この様な観点からすると、芳香環構造をリンカーとして使用するときには、アミノ基との間にさらに何らかの結合部分が必要である。

含窒素複素環置換基は、芳香族複素環置換基であるよりは、飽和であるかまたは部分飽和の含窒素複素環置換基であるのがよい。この含窒素複素環置換基は、二環性骨格とは炭素原子で結合していることが好ましく、窒素原子で骨格と結合するときは、さらに窒素原子を含むか、塩基性置換基を有することが必要である。また、この含窒素複素環基も、塩基性置換基を有するのがよく、塩基性置換基としては置換基を有していてもよいアミノ基がよい。

アミノ基を置換基として有する各種の置換基としては;

- (1)炭素数1から6のアミノ置換アルキル基(アミノアルキル基;アルキル基がアルキレン基としてリンカーとなる。)、

- (2)炭素数3から6のアミノ置換環状アルキル基(アミノシクロアルキル基;シクロアルキル基がシクロアルキレン基としてリンカーとなる。)、
- (3)炭素数3から6のアミノシクロアルケニル基(アミノシクロアルケニル基;シクロアルケニル基がリンカーとなる。)、
- (4)二環性骨格との結合部位が芳香環である、アミノ置換アラルキル基(アミノアラルキル基;アラルキル基がリンカーとなる。)、および
- (5)炭素数1か6のアミノアルキル置換アミノ基(アミノ基が二環性骨格に結合し、このアミノ基に対して塩基性基としてのアミノ基がアルキレン基をリンカーとして置換した構造である。)
- を挙げることができる。

これらのうちのアミノ置換アルキル基としては、アミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基、アミノブチル基が好ましく、アミノエチル基、アミノプロピル基、アミノメチル基がより好ましい。アミノ基の位置は、アルキル基の末端にあるものが好ましい。

アミノ置換環状アルキル基としては、アミノシクロプロピル基、アミノチクロブチル基、アミノシクロペンチル基、アミノシクロヘキシル基が好ましい。

アミノ置換シクロアルケニル基としては、アミノシクロブテニル基、アミノシクロヘキセニル基を好ましい基として挙げることができる。シクロアルケニル基は不飽和結合1個を含むが、この不飽和結合はアミノ基とは共役しない位置にあるものが好ましい。

アミノ置換アラルキル基としては、アミノメチルフェニル基、アミノエチルフェニル基、アミノプロピルフェニル基を挙げることができ、より好ましくはアミノメチルフェニル基およびアミノエチルフェニル基である。アミノ基はアルキル基上にあるものが好ましく、さらにアルキル基の末端にあるものがよい。アミノアルキル基のフェニル基上の位置は、特に制限はなく、フェニル基の二環性母核への結合部位に対してオルト位、メタ位、パラ位のいずれでもよい。

アミノ置換環状アルキル基の環状アルキル基およびアミノ置換シクロアルケニル基の環状シクロアルケニル基は、水酸基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、および炭素数1から6のヒドロキシアルキル基からなる群の基から選ばれる1から3の基で置換されて

いてもよい。これらのうちで好ましい基としては、メチル基、エチル基、フッ素原子、塩素原子、メトキシ基、エトキシ基、およびヒドロキシメチル基である。さらに好ましくは、メチル基、フッ素原子、塩素原子、ヒドロキシメチル基である。

アミノ置換アラルキル基の芳香環は、水酸基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、および炭素数1から6のヒドロキシアルキル基からなる群の基から選ばれる1から3の基で置換されていてもよい。これらのうちで好ましい基としては、メチル基、エチル基、フッ素原子、塩素原子、メトキシ基、エトキシ基、およびヒドロキシメチル基である。さらに好ましくは、メチル基、メトキシ基、フッ素原子、塩素原子、ヒドロキシメチル基である。

さらに、上記の『アミノ基を置換基として有する各種の置換基』がアミノ基上にあり、このアミノ基がさらに二換性母核に結合した構造の塩基性置換基も好ましい置換基の例である。例えば、アミノアルキル置換アミノ基、アミノ置換環状アルキルアミノ基、アミノシクロアルケニルアミノ基等である。これらにおいて母核に結合したアミノ基に結合した各アミノ基置換の各種置換基は先に述べたものと同じ構造の置換基であればよい。

[0037] また、 R^1 の置換基を有していてもよい炭素数1から8のアミノアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数1から8のアミノ環状アルキル基、アミノ置換アラルキル基、またはアミノアルキル置換アミノ基のアミノ基(塩基性基としての)は、保護基によって保護されているか、または炭素数1から6のアルキル基(水酸基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルコキシ基、およびアルキルチオ基からなる群の基から選ばれる1種以上の基1個以上を置換基として有していてもよい。)を置換基として1個または2個有しているか、あるいは、アミノ酸、ジペプチド、または3個から5個のアミノ酸からなるポリペプチドが結合していてもよいアミノ基である。

[0038] 塩基性発現のための基としてのアミノ基は置換基を有していてもよいが、好ましくは、次の置換基群[1-1]から選ばれる、1または2(2のときは同一でも異なってもよい。)の置換基である；

置換基群[1-1]：

炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアル

キニル基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、炭素数3から10のシクロアルキル基、炭素数4から10のシクロアルケニル基、およびアミノ酸、ジペプチド、もしくは3個から5個のアミノ酸からなるポリペプチドから導かれる基。

[0039] さらに、置換基群[1-1]から選ばれた置換基が、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基、またはシクロアルケニル基、である場合、これらは[置換基群1-1-1]から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有していてもよい；

[0040] [置換基群1-1-1]:水酸基、メルカプト基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、および炭素数3から10のシクロアルキル基。

置換基群[1-1]から選ばれる基として好ましいものは、炭素数1から6のアルキル基または炭素数3から10のシクロアルキル基、炭素数4から10のシクロアルケニル基であり、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基およびシクロアルキル基がより好ましい基である。置換アミノ基としては、モノアルキルアミノ基およびジアルキルアミノ基が好ましい。例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、およびジエチルアミノ基等が好ましく、このうちではメチルアミノ基、エチルアミノ基、およびジメチルアミノ基がより好ましい。

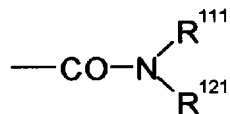
置換基群[1-1-1]から選ばれる基として好ましいものは、水酸基、カルボキシ基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルコキシ基および炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から7のアルキルカルボニルアミノ基、置換基を有してもよいフェニル基、または置換基を有していてもよい炭素数3から10のヘテロアリール基であり、例えばフッ素原子、塩素原子、メキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、メチルチオ基、エチルチオ基、アセチルアミノ基、フェニル基、およびシクロプロピル基が好ましい。これらのうちでより好ましくは水酸基、フッ素原子、メキシ基である。

[0041] R^1 が、置換基を有していてもよい含窒素複素環基であるときの含窒素複素環基は、好ましくは、炭素原子を結合部位とし、飽和もしくは部分飽和であって炭素数2から10の単環式、二環式もしくはスピロ環式の複素環基(窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。)であり、さらにこの複素環基上の置換基が[置換基群1-2]から選択されて有されていてもよい。

く;

[置換基群1-2]:ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、オキシ基、下式

[0042] [化34]



[0043] (式中、 R^{111} および R^{121} は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を表す。)で表される基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から8のアミノアルキル基、炭素数3から8のアミノシクロアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、および炭素数1から6のアルキルアミノ基。

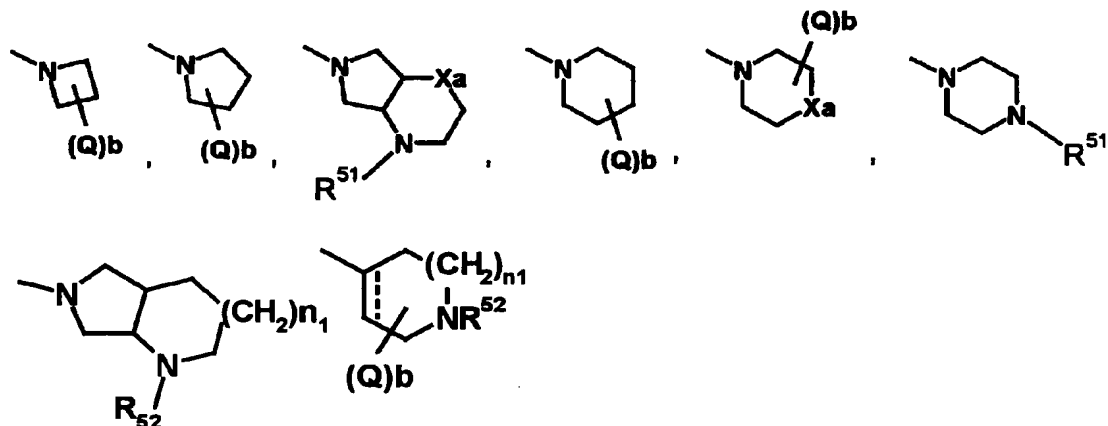
[0044] ここで、[置換基群1-2]のアルキル基、アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、アルコキシ基、アルキルチオ基、ハロゲノアルキル基、またはアミノアルキル基のアルキル部分は、[置換基群1-2-1]から選ばれる1種以上の基1個以上を置換基として有してもよく;

[0045] [置換基群1-2-1]:ハロゲン原子、水酸基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、炭素数2から7のアルキルカルボニルアミノ基、および炭素数6から10のアリール基。

[0046] ここで、[置換基群1-2]のアミノ基、アミノアルキル基、アミノシクロアルキル基、およびアルキルアミノ基のアミノ基部分は保護基によって保護されていてもよく、また、炭素数1から6のアルキル基(水酸基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルコキシ基、およびアルキルチオ基からなる群の基から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有していてもよい。)を置換基として1個または2個有していてもよく、また、アミノ酸、ジペプチド、または3個から5個のアミノ酸からなるポリペプチドが結合していてもよい。

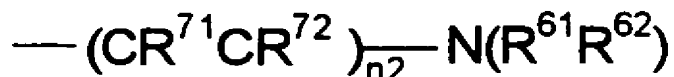
[0047] また R^1 は、置換基を有していてもよい含窒素複素環基であること、とりわけ飽和または部分飽和(二重結合1個を有する)の含窒素複素環基であることも本発明の好ましい態様である。具体的には、 R^1 は、下式で表される基であることが特に好ましい。

[0048] [化36]



[0049] 式中、Xaは、酸素原子、硫黄原子、置換基または NR^{52} を意味する。 R^{51} および R^{52} は、各々独立に、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、または炭素数3から6のシクロアルキル基を意味し、置換基Qは、次式、

[0050] [化37]



[0051] で表わされる置換基を意味し、bは、0、1、または2の整数を意味し、n1は0または1の整数を意味し、n2は0、1または2の整数を意味し、 R^{61} および R^{62} は、各々独立に、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数1から6のハロゲノアルキル基であるか、アミノ酸、ジペプチド、もしくは3個から5個のアミノ酸からなるポリペプチドから導かれる基を意味し、 R^{71} および R^{72} は、各々独立に、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、炭素数1から6のヒドロキシアルキル基、炭素数1から6のアミノアルキル基、炭素数2から12のアルコキシアルキル基、炭素数3から6のシクロアルキル基、置換基を有してもよいフェニル基、または置換基を有していてもよい炭素数3から10のヘテロアリール基を意味する。

上記の環状置換基において窒素原子が二環性母核への結合部位であって、他に窒素原子の存在しないときはQが存在することが必須であり、bは1または2であるが、

より好ましくは、bは1である。環状置換基の二環性母核への結合部位が炭素原子であるときは、Qは存在しなくてもよい。存在するときはbが1であることが好ましい。

いずれの場合であっても、Qを構成する各々の部分は以下の場合が好ましい。すなわち、n₂は0が最も好ましく、1または2でもよい。n₂が1の場合、この部分において、R⁷¹およびR⁷²は、各々独立して水素原子、炭素数1から6のアルキル基(水酸基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルコキシ基、およびアルキルチオ基からなる群の基から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有していてもよい。)、もしくはR⁷¹およびR⁷²が互いに結合して環状構造(炭素数2から5のシクロアルキル)を形成してもよい。好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロパン環、シクロブタン環であることが好ましい。

R⁶¹およびR⁶²は、水素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基から選ばれる組合せであることが好ましいが、両者ともメチル基であるとき、または一方だけがメチル基またはエチル基であるのがより好ましい。さらに、R⁶¹およびR⁶²のいずれか一方または両方がアミノ酸またはその誘導体から導かれる基である場合、プロドラッグとして有用である。

R⁵¹およびR⁵²は、水素原子、メチル基、エチル基、またはシクロプロピル基から選ばれる基であることが好ましい。

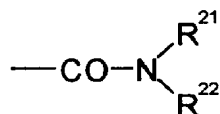
Xaは環状置換基にQが存在しないときには、NR⁵²であることが必要であるが、Qが存在するのであれば他の複素原子でもよい。好ましくは、Qが存在せずに、XaがNR⁵²であって、このR⁵²が水素原子またはメチル基である。(より好ましくは水素原子の場合である。)

点線は該結合部分が二重結合となってもよいことを意味する。

R²としては環状構造を含むものが好ましく、したがって、置換基を有していてもよい炭素数6から10のアリール基または炭素数2から10の単環式、二環式もしくはスピロ環式の複素環基(窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。)である場合が好ましい。

[0052] R²は水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ基、下式

[0053] [化38]

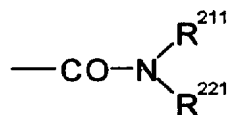


[0054] (式中、 R^{21} および R^{22} は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を表す。)で表される基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、炭素数2から7のアシル基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、炭素数3から6のシクロアルキル基、炭素数5から6のシクロアルケニル基、炭素数4から12のシクロアルキルアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から12のアラルキル基、炭素数2から10の単環式、二環式もしくはスピロ環式の複素環基(窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。)、炭素数3から10のヘテロアリール基、または炭素数3から12のヘテロアリールアルキル基を意味する。

[0055] この場合で、 R^2 がアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アシル基、またはアルコキシカルボニル基である場合、これらは、[置換基群2-1]から選ばれる1種以上の基1個以上を置換基として有していてもよい；

[置換基群2-1]:ハロゲン原子、アミノ基、イミノ基、ニトロ基、水酸基、メルカプト基、カルボキシ基、シアノ基、スルホ基、ジアルキルホスホリル基、下式

[0056] [化39]



[0057] (式中、 R^{211} および R^{221} は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を表す。)で表される基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から7のアシル基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、炭素数3から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、および炭素数6から10のアリールチオ基。

[0058] ここで[置換基群2-1]のアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭

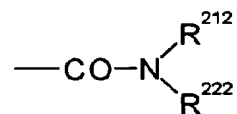
素数1から6のヒドロキシアルキル基、炭素数1から6のメルカプトアルキル基、炭素数2から7のアシル基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、炭素数3から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から12のアラルキル基、芳香族複素環基、炭素数1から6のアルキルスルホニル基、および炭素数6から10のアリールスルホニル基からなる群の基から選ばれる1個または2個の基を置換基として有していてもよく、さらに、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。

[0059] [置換基群2-1]の水酸基、または[置換基群2-1]のメルカプト基は、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアミノアルキル基、炭素数1から6のヒドロキシアルキル基、炭素数1から6のメルカプトアルキル基、炭素数2から7のアシル基、炭素数3から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から12のアラルキル基、芳香族複素環基からなる群の基から選ばれる置換基を有していてもよい。

[0060] R^2 が、シクロアルキル基であるときは、これらは[置換基群2-2]から選ばれる1種以上の基1個以上を置換基として有していてもよい；

[置換基群2-2]:ハロゲン原子、アミノ基、イミノ基、ニトロ基、水酸基、メルカプト基、カルボキシ基、シアノ基、スルホ基、下式

[0061] [化40]



[0062] (式中、 R^{212} および R^{222} は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を表す。)で表される基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から7のアシル基、および炭素数1から7のアルコキシカルボニル基。

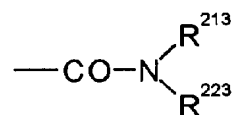
[0063] [置換基群2-2]のアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のヒドロキシアルキル基、炭素数1から6のメルカプトアルキル基、炭素数2から7のアシル基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、炭素数3から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から12のアラルキル基、芳香族複素環基、炭素数1から6のアルキルスルホニル基、および炭素数6から10のアリールス

ルホニル基からなる群の基から選ばれる1個または2個の基を置換基として有していてもよく、さらに、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。

[0064] R^2 がアリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、またはヘテロアリールアルキル基である場合、これらは[置換基群2-3]から選ばれる1種以上の基1個以上を置換基として有していてもよい；

[置換基群2-3]:ハロゲン原子、アミノ基、イミノ基、ニトロ基、水酸基、メルカプト基、カルボキシ基、シアノ基、スルホ基、下式

[0065] [化41]



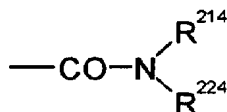
[0066] (式中、 R^{213} および R^{223} は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を意味する。)で表される基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から7のアシル基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、炭素数7から12のアラルキルオキシ基、炭素数8から15のアラルキルオキシカルボニル基、アリール基、および炭素数2から10の単環式、二環式もしくはスピロ環式の複素環基(窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。)。

[0067] [置換基群2-3]のアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のヒドロキシアルキル基、炭素数1から6のメルカプトアルキル基、炭素数2から7のアシル基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、炭素数3から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から12のアラルキル基、芳香族複素環基、炭素数1から6のアルキルスルホニル基、および炭素数6から10のアリールスルホニル基からなる群の基から選ばれる1個または2個の基を置換基として有していてもよく、さらに、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。

[0068] R^2 が複素環基である場合は、次の[置換基群2-4]から選ばれる1個または2個の基を置換基として有してもよい。

[置換基群2-4]:ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、メルカプト基、カルボキシ基、スルホ基、下式

[0069] [化42]

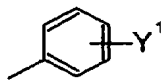


[0070] (式中、 R^{214} および R^{224} は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を表す。) で表される基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、炭素数2から7のアシル基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、および炭素数6から10のアリール基;

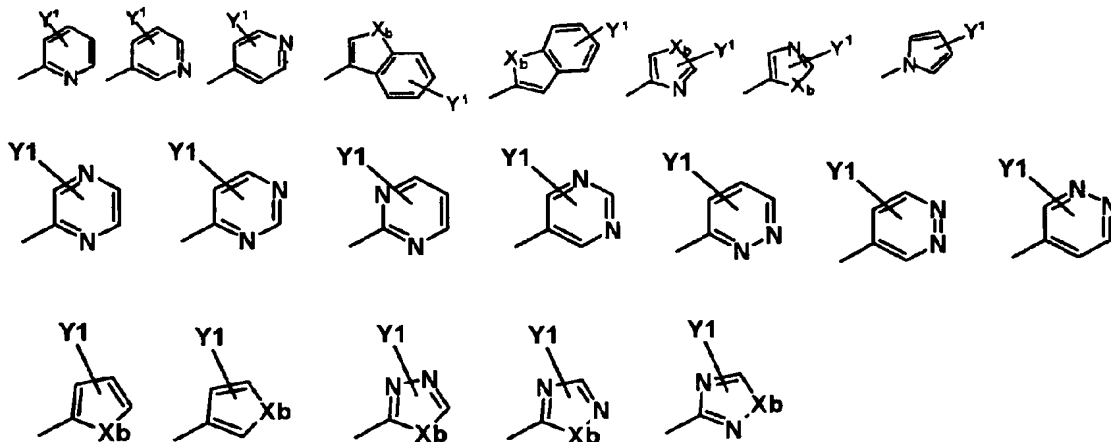
[0071] ここで、[置換基群2-4]のアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のヒドロキシアルキル基、炭素数1から6のメルカプトアルキル基、炭素数2から7のアシル基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、炭素数3から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から12のアラルキル基、炭素数2から10の単環式、二環式もしくはスピロ環式の複素環基(窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。)、芳香族複素環基、炭素数1から6のアルキルスルホニル基、および炭素数6から10のアリールスルホニル基からなる群の基から選ばれる1個または2個の基を置換基として有していてもよく、さらに、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。

[0072] これらのうち好ましい R^2 は、置換基を有していてもよい炭素数6から10のアリール基または炭素数2から10の単環式、二環式もしくはスピロ環式の複素環基(窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。)であり、さらに好ましくは、 R^2 は、下式化23または化24で表される基である。

[0073] [化43]



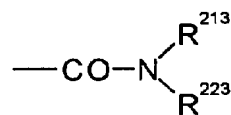
[0074] [化44]



[0075] (式中、Xbは、酸素原子、硫黄原子、置換基またはNR⁸を意味するが、ここでR⁸は、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数1から6のハロゲノアルキル基を意味する。置換基Y¹は、[置換基群2-2]に前述したと同じものを意味する。)

このうちY¹として好ましいものは、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、水酸基、シアノ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、下式

[0076] [化45]



[0077] (式中、R²¹³およびR²²³は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を意味する。)で表される基、炭素数1から6のアルコキシ基である。

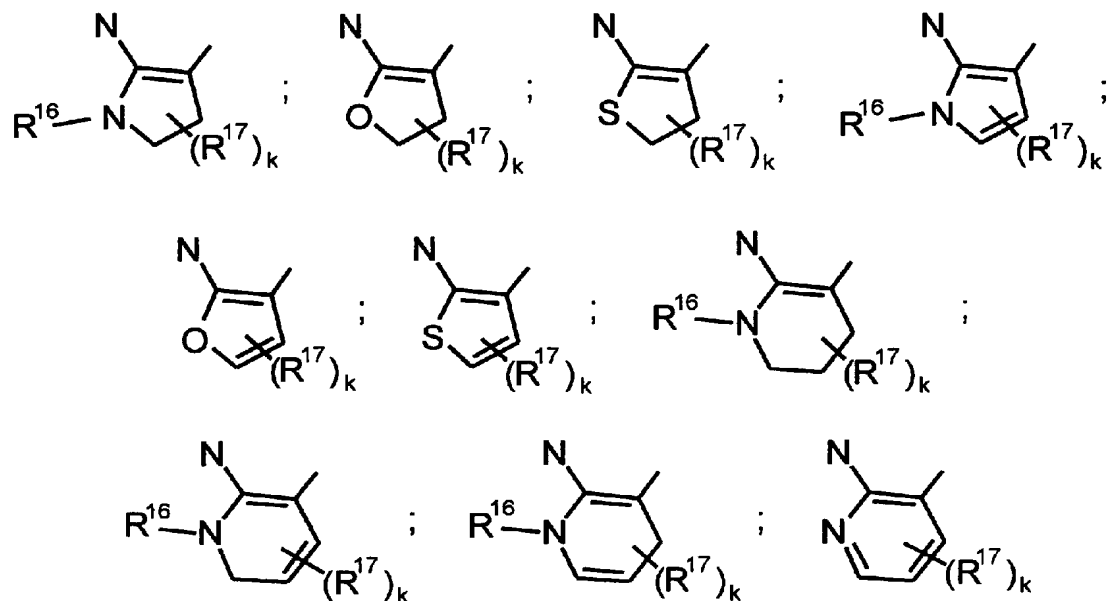
これらのうちでより好ましい置換基は、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、シアノ基、炭素数1から3のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基であり、具体的にはフッ素原子、塩素原子、アミノ基、水酸基、シアノ基、メチル基、メトキシ基である。

また、Y¹がアミノ基であるときにこのアミノ基はホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアミノアルキル基、炭素数1から6のヒドロキシアルキル基、炭

素数1から6のメルカプトアルキル基、炭素数2から7のアシル基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、炭素数3から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から12のアラルキル基、芳香族複素環基、炭素数1から6のアルキルスルホニル基、および炭素数6から10のアリールスルホニル基からなる群の基から選ばれる1個または2個の基を置換基として有していてもよい。これらのうちでは炭素数1から6のアルキル基および炭素数3から6のシクロアルキル基が好ましい。具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、シクロプロピル基が好ましい。アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。

[0078] さらに R^1 と R^2 とが一緒になり、これらが結合している炭素原子を含んで、環状構造を形成してもよく、この環内には、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種または1種以上のヘテロ原子を1個から2個を含み、ここで形成される構造部分は、飽和でも不飽和でもいずれでもよい。 R^1 と R^2 とから形成される複素環構造の具体例としては、例えば、下式に表されるものを挙げることができる(なお、この図は形成される構造を部分構造として示しているが、部分構造に記載された窒素原子『N』は、二環性母核の六員環に存在する、 X^2 と結合している窒素原子である。)。

[0079] [化46]



[0080] (式中、 R^{16} は、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、炭素数1から6のハロゲンアルキル基、または炭

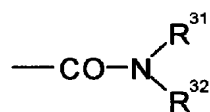
素数3から6のシクロアルキル基を意味し、 R^{17} は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアミノ基、水酸基、チオール基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、ハロゲン原子を有していてもよい炭素数3から6のビスシクロアルキル基、またはハロゲン原子を有していてもよい炭素数3から6のスピロシクロアルキル基を意味し、 k は、1または2の整数を意味する。)

R^{16} として好ましいものは、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基および炭素数3から6のシクロアルキル基である。これらのうちでは、水素原子、炭素数1から6のアルキル基および炭素数3から6のシクロアルキル基が好ましい。具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、およびシクロプロピル基を挙げることができる。

R^{17} として好ましいものは、置換基を有していてもよいアミノ基であり、このアミノ基が置換基を有する場合、アルキル基およびシクロアルキル基が好ましい。具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、およびシクロプロピル基を挙げることができる。これらを1または2を有するのが好ましい。

[0081] R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、カルボキシ基、下式

[0082] [化47]



[0083] (式中、 R^{31} および R^{32} は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を表す。)で表される基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から5のアシル基、炭素数2から5のアルコキシカルボニル基、炭素数3から7のシクロアルキル基、炭素数4から7のシクロアルケニル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から12のアラルキル基、炭素数3から10のヘテロアリール基を意味するが、該アミノ基、該水酸基、ま

たは該メルカプト基は、保護基によって保護されていてもよい。

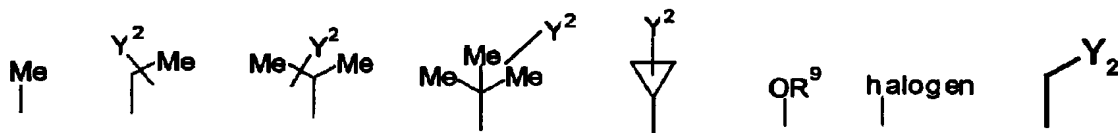
- [0084] R^3 が、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アシル基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、またはヘテロアリール基である場合、これらは[置換基群3-1]から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有していてもよい；

[置換基群3-1]:アミノ基、水酸基、メルカプト基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から5のアシル基、および炭素数2から5のアルコキシカルボニル基。

- [0085] [置換基群3-1]のアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、芳香族複素環基、炭素数2から5のアシル基、および炭素数2から5のアルコキシカルボニル基からなる群の基から選ばれる1個または2個の基を置換基として有してもよく、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。

- [0086] これらのうち好ましい R^3 は、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、メルカプト基、置換基を有していてもよい炭素数1から4のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から5のアシル基、または炭素数2から5のアルコキシカルボニル基である。このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数3から10のヘテロアリール基、炭素数2から5のアシル基、および炭素数2から5のアルコキシカルボニル基からなる群の基から選ばれる1個または2個の基を置換基として有してもよく、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。好ましい R^3 は具体的には、下式化28で表される基である。

- [0087] [化48]



[0088] (式中、Meは、メチル基を意味し、halogenはハロゲン原子を意味し、 R^9 は、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数3から7のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から12のアラルキル基、芳香族複素環基を意味する。また置換基 Y^2 は、アミノ基、水酸基、メルカプト基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から5のアシル基、または炭素数2から5のアルコキシカルボニル基を意味し、このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、芳香族複素環基、炭素数2から5のアシル基、および炭素数2から5のアルコキシカルボニル基からなる群の基から選ばれる1個または2個の基を置換基として有してもよく、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。)

[0089] さらに好ましい置換基は、下式で表される基である。

[化49]



Y^2 として好ましい置換基は、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルコキシ基、水酸基、アミノ基である。さらに好ましい基としては、フッ素原子、塩素原子、メトキシ基、水酸基である。

R^9 として好ましい置換基は、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数3から7のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から12のアラルキル基であり、さらに好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基である。

(ハロゲン原子として好ましいものは、フッ素原子または塩素原子である。)

一方、 R^2 と R^3 とが一緒になってポリメチレン鎖構造を形成し、 R^2 と R^3 が結合する炭素原子を含んで、5員環または6員環の環状構造を形成してもよい。さらにこのポリメチレン鎖は、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上

のヘテロ原子を1または2個含んでもよい。

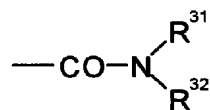
ここで形成されたポリメチレン鎖は、[置換基群3-2]から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有していてもよい；

[置換基群3-2]:アミノ基、水酸基、メルカプト基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から5のアシル基、および炭素数2から5のアルコキシカルボニル基。

[0090] [置換基群3-2]のアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、芳香族複素環基、炭素数2から5のアシル基、および炭素数2から5のアルコキシカルボニル基からなる群の基から選ばれる1個または2個の基を置換基として有してもよく、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。

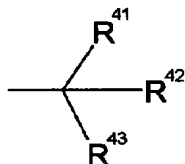
[0091] R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、カルボキシ基、下式

[化50]



(式中、 R^{31} および R^{32} は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を表す。)で表される基、炭素数1から4のアルキル基、炭素数3から8の環状アルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数5から9のヘテロアリール基、炭素数2から6のアルキニル基、または下式

[0092] [化51]



[0093] (式中、 R^{41} および R^{42} は、各々独立に、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、であるか、または、両者が一体化して、エクソメチレン構造

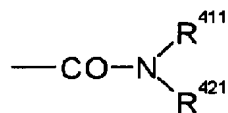
となってもよく、このエクソメチレン構造は、さらに炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6のハロゲノアルキル基、を置換基として有していてもよい。

[0094] R^{43} は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトリル基、ニトロ基、カルボキシ基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、炭素数2から7のアルキルアミノカルボニル基、炭素数7から11のアリールアミノカルボニル基、炭素数2から7のシクロアルキルアミノカルボニル基、炭素数8から12のアラルキルアミノカルボニル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、炭素数1から6のヒドロキシアルキル基、炭素数1から6のアミノアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数3から8のシクロアルキル基、炭素数3から8のシクロアルキルオキシ基、炭素数7から11のアラルキル基、または炭素数7から11のアラルキルオキシ基を意味する。)で表される基である。

[0095] R^4 が、アルキル基、環状アルキル基、アリール基、またはヘテロアリール基である場合、そして R^{43} がアルキル基である場合、これらは[置換基群4]から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有していてもよい；

[置換基群4]:ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、水酸基、メルカプト基、カルボキシ基、シアノ基、スルホ基、下式

[0096] [化52]



[0097] (式中、 R^{411} および R^{421} は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を意味する。)で表される基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から7のアシル基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、炭素数7から12のアラルキルオキシ基、炭素数8から15のアラルキルオキシカルボニル基、炭素数6から10のアリール基、および炭素数2から10の単環式、二環式もしくはスピロ環式の複素環基(窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。)。

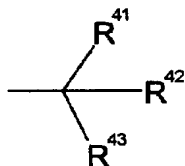
[0098] [置換基群4]のアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から

6のヒドロキシアルキル基、炭素数1から6のメルカプトアルキル基、炭素数2から7のアシル基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、炭素数3から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から12のアラルキル基、芳香族複素環基、炭素数1から6のアルキルスルホニル基、および炭素数6から10のアリールスルホニル基からなる群の基から選ばれる1個または2個の基を置換基として有していてもよく、さらに、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。

[0099] [置換基群4]の水酸基、またはメルカプト基は、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアミノアルキル基、炭素数1から6のヒドロキシアルキル基、炭素数1から6のメルカプトアルキル基、炭素数2から7のアシル基、炭素数3から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から12のアラルキル基、芳香族複素環基からなる群の基から選ばれる置換基を有していてもよく、 R^4 が、アルキニル基の場合は、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から12のアルコキシアルキル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、またはカルボキシ基、を置換基として有していてもよい。

[0100] これらのうち好ましい R^4 は、置換基を有していてもよい炭素数1から4のアルキル基または下式

[0101] [化53]



[0102] (R^{41} 、 R^{42} 、および R^{43} は既に定義したとおりである。)

で表される構造の置換基である。

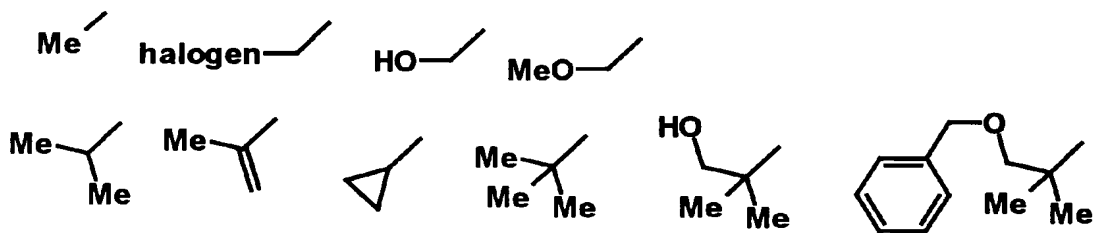
R^4 が上記式で表される置換基であるときに好ましいものは下式で表される基である。

[化54]



これらのうちで好ましいものは下式で表される基である。

[化55]



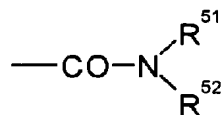
R⁴として好ましい態様のひとつは、

(1)炭素数2から5の分枝鎖状となってもよいアルキル基またはアルキレン基、(2)炭素数3ないし4の環状アルキル基、(3)フッ素原子または塩素原子を有する炭素数2から5の分枝鎖状となってもよいアルキル基、(4)炭素数2から5のアルコキシアルキル基、または(6)エチル基上に1または2のメチル基を有していてもよい置換ベンジルオキシエチル基である。

具体的には、エチル基、イソプロピル基、ノルマルブチル基、第三級ブチル基、シクロプロピル基、プロピレン-2-イル基、メキシメチル基、フルオロメチル基、2-クロロエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル基、2-ベンジルオキシエチル基、2-ベンジルオキシ-1, 1-ジメチル-エチル基、あるいは2-(4-フルオロフェニルメチル)オキシエチル基等である。

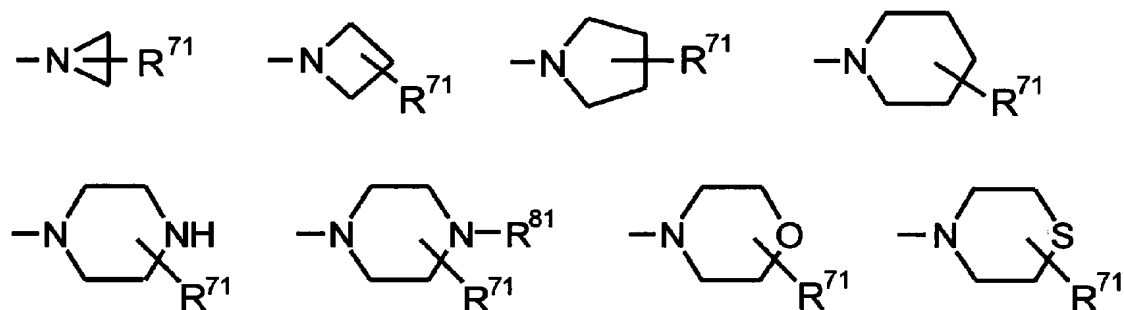
[0103] 以上述べた置換基R¹、R²、R³、およびR⁴の説明におけるアリール基、ヘテロアリール基、または複素環基は、特に明記されていない場合でも、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、スルホ基、下式

[0104] [化56]



- [0105] (式中、 R^{51} および R^{52} は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を表す。)で表される基、炭素数1から10のアルキル基、炭素数2から10のアルケニル基、炭素数2から10のアルキニル基、炭素数1から10のアルコキシ基、炭素数1から10のアルキルチオ基、炭素数1から10のハロゲンアルキル基、炭素数2から10のアシル基、炭素数2から10のアルコキシカルボニル基、炭素数6から10のアリール基、および芳香族複素環基からなる群の基から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有してもよいが、
- [0106] 該アルキル基、該アルコキシ基、該アルキルチオ基、該アシル基、該アルコキシカルボニル基、該アリール基、または該芳香族複素環基は、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基からなる群の基から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有してもよく、
- [0107] 該アミノ基は、ホルミル基、炭素数1から10のアルキル基、炭素数1から8のアミノアルキル基、炭素数1から8のヒドロキシアルキル基、炭素数1から8のメルカプトアルキル基、炭素数2から8のアシル基、炭素数2から8のアルコキシカルボニル基、炭素数3から10のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から16のアラルキル基、炭素数2から10の単環式、二環式もしくはスピロ環式の複素環基(窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。)、芳香族複素環基、炭素数1から10のアルキルスルホニル基、および炭素数6から10のアリールスルホニル基からなる群の基から選ばれる1個または2個の基を置換基として有していてもよく、さらに、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。このような環状構造としては、下式に表されるものを例示することができる。

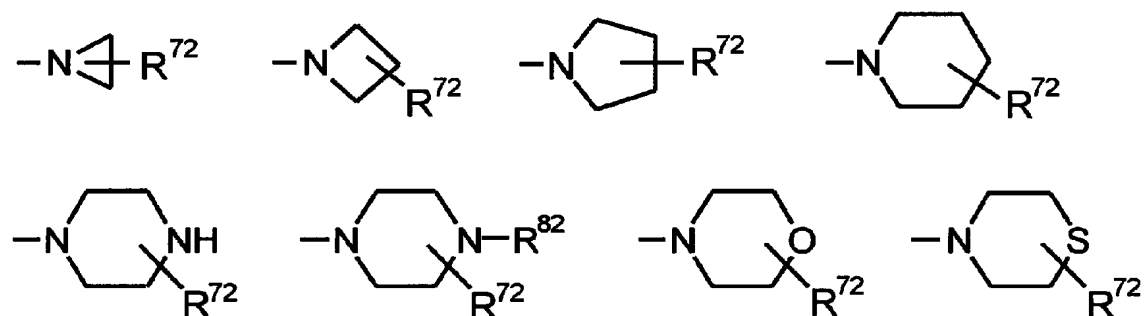
[0108] [化57]



[0109] (式中、 R^{71} は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、チオール基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、炭素数1から6のアルコキシル基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、ハロゲン原子を有していてもよい炭素数3から6のビスクロアルキル基、またはハロゲン原子を有していてもよい炭素数3から6のスピロクロアルキル基を意味し、 R^{81} は、炭素数1から6のアルキル基または炭素数1から6のハロゲノアルキル基を意味する。)

[0110] 上記の置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 の説明におけるアミノ基は、特に明記されていない場合でも、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から18のアシル基、炭素数2から18のアルコシカルボニル基、炭素数1から18のアルキルスルホニル基、および炭素数6から10のアリールスルホニル基からなる群の基から選ばれる1個または2個の基を置換基として有していてもよく、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。このような環状構造としては、下式に表されるものを例示することができる。

[0111] [化58]



[0112] (式中、 R^{72} は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、チオール基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、炭素数1から6のアルコキシル基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、ハロゲン原子を有していてもよい炭素数3から6のビスクロアルキル基、またはハロゲン原子を有していてもよい炭素数3から6のスピロクロアルキル基を意味し、 R^{82} は、炭素数1から6のアルキル基または炭素数1から6のハロゲノアルキル基を意味する。)

[0113] X^1 および X^2 は、各々独立に、窒素原子であるかまたは、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルコキシ基、置換基を有していてもよい炭素数1から6のアルキル基、もしくはエステル基で置換されていてもよい炭素原子を意味するが、 X^1 および X^2 のいずれか一方は必ず窒素原子である。

[0114] ここで、アルキル基の置換基は、次の置換基の群の基から選ばれる、1または1以上の基である；

ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、水酸基、メルカプト基、カルボキシ基、シアノ基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から7のアシル基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、炭素数3からの6シクロアルキル基、および炭素数6から10のアリール基；

[0115] 炭素原子上の置換基がエステルであるときこれらは、炭素数1から6のアルキルエステル、炭素数6から10のアリールエステル、または炭素数1から6のアルキル基と炭素数6から10のアリール基とから構成されるアラルキルエステルでよく；

[0116] さらにこれらのアリールエステルおよびアラルキル基のアリール部分は、次の置換

基の群の基から選ばれる、1または1以上の基によって置換されていてもよい；

ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、水酸基、メルカプト基、カルボキシ基、シアノ基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から7のアシル基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、炭素数3からの6シクロアルキル基、および炭素数6から10のアリール基。

X^1 および X^2 は、いずれも窒素原子であるのが好ましい。

[0117] 本発明の式(I)で表される化合物の各置換基の好ましい組合せの態様のひとつは、 R^2 が、アリール基； R^1 が、飽和また部分飽和の置換基を有する環状置換基； R^3 が、炭素数1から3のアルキル基； R^4 が、(1)炭素数2から5の分枝鎖状となってもよいアルキル基またはアルキレン基、(2)炭素数3ないし4の環状アルキル基、(3)フッ素原子または塩素原子を有する炭素数2から5の分枝鎖状となってもよいアルキル基、(4)炭素数2から5のアルコキシアルキル基、(6)エチル基上に1または2のメチル基を有していてもよい置換ベンジルオキシエチル基の群の基から選ばれる置換基；の組合せである。

さらに好ましい態様のひとつは、 R^2 が、アリール基； R^1 が、アミノ基、アルキルアミノ基もしくはジアルキルアミノ基で置換された飽和また部分飽和の含窒素複素環基； R^3 が、炭素数1から3のアルキル基； R^4 が(1)炭素数2から5の分枝鎖状となってもよいアルキル基またはアルキレン基、(2)炭素数3ないし4の環状アルキル基、(3)フッ素原子または塩素原子を有する炭素数2から5の分枝鎖状となってもよいアルキル基、(4)炭素数2から5のアルコキシアルキル基、(6)エチル基上に1または2のメチル基を有していてもよい置換ベンジルオキシエチル基の群の基から選ばれる置換基；の組合せである。

本発明の式(I)で表される化合物の各置換基の好ましい組合せの好ましい具体的態様のひとつは、 R^2 が、フェニル基； R^1 が、アミノ基、アルキルアミノ基もしくはジアルキルアミノ基で置換されたピロリジニル基； R^3 が、メチル基； R^4 がエチル基、イソプロピル基、ノルマルブチル基、第三級ブチル基、シクロプロピル基、プロピレン-2-イル基、メトキシメチル基、フルオロメチル基、2-クロロエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル基、2-ベンジルオキシエチル基、2-ベンジルオ

キシ-1, 1-ジメチル-エチル基、あるいは2-(4-フルオロフェニルメチル)オキシエチル基の群の基から選ばれる置換基;の組合せである。

本発明の式(I)で表される化合物の各置換基の好ましい組合せの好ましいさらに具体的態様のひとつは、 R^2 が、フェニル基; R^1 が、アミノ基、メチルアミノ基もしくはジメチルアミノ基で置換されたピロリジニル基; R^3 が、メチル基; R^4 がエチル基、イソプロピル基、ノルマルブチル基、第三級ブチル基、シクロプロピル基、プロピレン-2-イル基、メトキシメチル基、フルオロメチル基、2-クロロエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル基、2-ベンジルオキシエチル基、2-ベンジルオキシ-1, 1-ジメチル-エチル基、あるいは2-(4-フルオロフェニルメチル)オキシエチル基の群の基から選ばれる置換基;の組合せである。

[0118] 前記本発明の式(I)で表わされる化合物が、鏡像異性体(エナンチオマー)の存在する構造であるとき、その各エナンチオマー、その1:1比の混合物であるラセミ体、および各エナンチオマーが適宜の混合比で存在し、光学純度が100%未満であるエナンチオマー混合物のいずれもが、本発明化合物に包含される。さらに、式(I)で表わされる化合物がジアステレオマーの存在する構造であるとき、本発明化合物には、単一のジアステレオマーおよびジアステレオマーの混合物が包含される。

[0119] 式(I)で表わされる化合物がエナンチオマーの存在する構造であるとき、本発明化合物をヒトや動物に投与する際は単一のエナンチオマーからなるものを投与することが望ましい。この「単一のエナンチオマーからなる」とは、もう一方の鏡像異性体(エナンチオマー)を全く含有しない場合だけでなく、化学的に純粋であると通常言える程度の場合を含むと解される。つまり、物理定数や、生理活性に対して影響がない程度であれば、もう一方の鏡像異性体(エナンチオマー)が含まれていてもよいと解される。

[0120] さらに、式(I)で表わされる化合物がジアステレオマーの存在する構造であるとき、本発明化合物をヒトや動物に投与する際は単一のジアステレオマーからなるものを投与することが望ましい。この「単一のジアステレオマーからなる」とは、他のジアステレオマーを全く含有しない場合だけでなく、化学的に純粋であると通常言える程度の場合を含むと解される。つまり、物理定数や、生理活性に対して影響がない程度であれ

ば、他のジアステレオマーが含まれていてもよいと解される。

[0121] また、「立体化学的に単一な」とは、化合物等において不斉炭素原子が含まれるために、異性体関係となる場合にそれらのうちの1種のみにて構成されたものであることを意味する。この場合においてもこの「単一な」の解釈に関しても上記と同様に考える。

[0122] 式(I)で表わされる化合物が、任意の置換基部分に、フェノール性水酸基、カルボキシ基(カルボン酸誘導体)、またはスルホ基(スルホン酸誘導体)を有する酸誘導体である場合、それらの酸誘導体は遊離体のままでよいが、フェノール性水酸基、カルボキシ基、またはスルホ基の塩としてもよい。

[0123] これらの塩のとしては、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、またはトリエチルアミン塩やN-メチルグルカミン塩、トリス-(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩等で無機塩類、有機塩類のいずれでもよい。また、これらの酸誘導体の遊離体や塩は水和物として存在することもある。

[0124] 一方、式(I)で表わされる化合物が、任意の置換基部分に、アミノ基、アミン構造を有する塩基性誘導体である場合、それらの塩基性誘導体は遊離体のままでよいが、酸付加塩としてもよい。

[0125] 酸付加塩とする場合の例としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩類、あるいはメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩(スルホン酸塩)、酢酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、酒石酸塩(カルボン酸塩)等の有機酸塩を挙げることができる。また、これらの塩基性誘導体の遊離体や塩は水和物として存在することもある。

[0126] 式(I)で表わされる化合物が、カルボン酸化合物である場合、カルボン酸部分がエステルとなった誘導体は合成中間体やプロドラッグとして有用である。例えば、アルキルエステル類やベンジルエステル類、アルコキシアルキルエステル類、フェニルアルキルエステル類およびフェニルエステル類は合成中間体として有用である。

[0127] また、本発明のカルボン酸化合物を抗真菌目的に使用する場合、プロドラッグとし

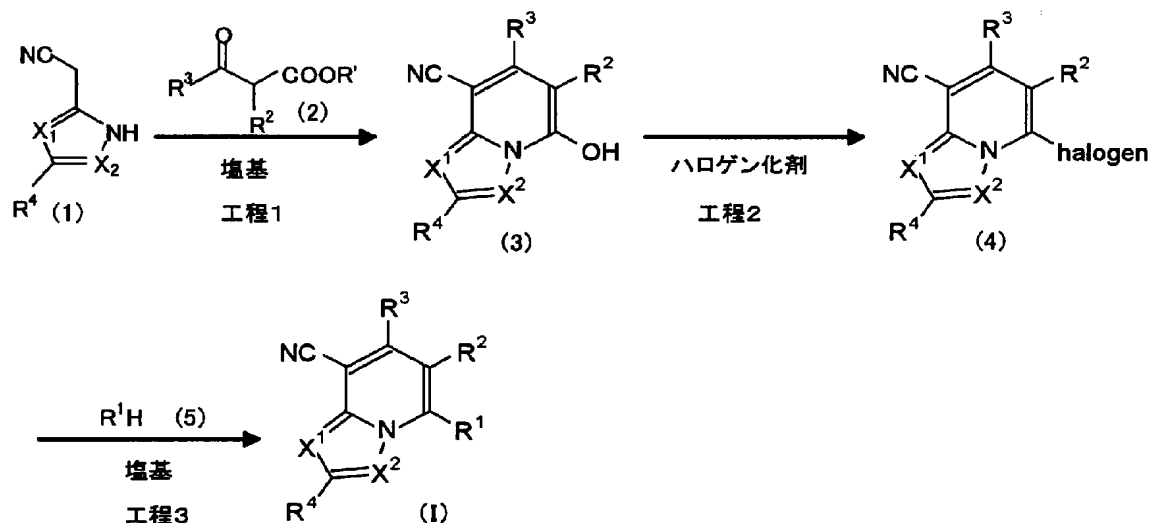
て用いられるエステルとしては、生体内で容易に切断されてカルボン酸の遊離体を生成するようなエステルであり、例えば、アセトキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルエステル、コリンエステル、ジメチルアミノエチルエステル、5-インダニルエステルおよびフタリジニルエステル、5-アルキル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イルメチルエステル、そして3-アセトキシ-2-オキソブチルエステル等のオキシアルキルエステルを挙げることができる。

[0128] さらに、式(I)で表わされる化合物が、アミノ基を有する塩基性化合物であり、アミノ基にアミノ酸、ジペプチド、トリペプチドが結合した誘導体はプロドラッグとして有用である。

[0129] プロドラッグとして用いられるアミノ酸、ジペプチド、およびトリペプチドとしては、これらのカルボキシ基と本発明化合物である式(I)のアミノ基から形成されるペプチド結合が生体内で容易に切断されてアミンの遊離体を生成するようなものであり、例えば、グリシン、アラニン、アスパラギン酸等のアミノ酸類、グリシン-グリシン、グリシン-アラニン、アラニン-アラニン等のジペプチド類、およびグリシン-グリシン-アラニン、グリシン-アラニン-アラニン等のトリペプチド類を挙げることができる。

[0130] 式(I)で表わされる本発明の化合物は種々の方法により製造される。その好ましい例として代表的な製造法を次式に示し説明するが、これらに限定されるものではない。なお、反応に際しては必要に応じて置換基を保護基で保護して実施し、各置換基(官能基)の変換順序は特に限定されない。

[0131] [化59]



[0132] (式中、 X^1 および X^2 は、各々独立に、窒素原子であるかまたは、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルコキシ基、置換基を有していてもよい炭素数1から6のアルキル基、もしくはエステル基で置換されていてもよい炭素原子を意味するが、 X^1 および X^2 のいずれか一方は必ず窒素原子である。)

[0133] 工程1は、化合物(1)であるイミダゾール、トリアゾールもしくはピラゾールのアセトニトリル誘導体と化合物(2)である β -ケトエステル誘導体を作用させ、縮合環化させて化合物(3)を製造する工程である。

[0134] 反応は、溶媒を使用して、または溶媒を使用せず行うことができる。反応に使用する溶媒は、反応を阻害しないものであればよく、例えば、クロロホルム、ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、クロルベンゼン、ジクロルベンゼン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジフェニルエーテル、またはこれらの混合物を挙げることができる。出発物質である化合物(1)と化合物(2)の両方、もしくは一方が液体の場合は、溶媒を使用せずに反応を行うのが好ましい。

[0135] 反応は、無機塩基または有機塩基のような酸受容体、例えば、アルカリ金属、アルカリ土類金属、またはアンモニアとの酢酸塩、炭酸塩、または炭酸水素酸塩等の無機塩基性化合物、あるいはトリエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロウンデセン、N-メチルピペリジン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基化合物の

存在で行うのが好ましい。これらのなかでは、酢酸アンモニウムの使用が特に好ましいが、塩基の使用は、反応性に応じて適宜変換するのが好ましい。

[0136] 反応温度は、通常、室温ないし200℃の温度範囲で実施でき、好ましくは、溶媒使用の場合に25℃から還流温度、溶媒を使用しない場合は80℃から150℃の範囲である。反応時間は、15分から48時間の範囲でよく、通常は30分から6時間程度で完結する。

[0137] 工程2は、化合物(3)にハロゲン化剤を作用させて、化合物(4)を製造する工程である。

[0138] 反応は、溶媒を使用して、または溶媒を使用せず行うことができる。反応に使用する溶媒は、反応を阻害しないものであればよく、例えば、クロロホルム、ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、クロルベンゼン、ジクロルベンゼン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジフェニルエーテル、またはこれらの混合物を挙げることができる。ハロゲン化剤が溶液の場合は、溶媒を使用せずに、過剰のハロゲン化剤で溶媒を兼ねて使用し、反応を行うのが好ましい。

[0139] ハロゲン化剤としては、通常、例えば、アルコールのハロゲン化に使用されるものであれば、特に限定はない。例えば、チオニルクロリド、チオニルブロミド、チオニルアイオダイドのようなチオニルハライド類、スルフリルクロリド、スルフリルブロミド、スルフリルアイオダイドのようなスルフリルハライド類、三塩化リン、三臭化リン、三ヨウ化リンのような三ハロゲン化リン類、五塩化リン、五臭化リン、五ヨウ化リンのような五ハロゲン化リン類、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、オキシヨウ化リンのようなオキシハロゲン化リン類、下記の一般式

[0140] [化60]



[0141] (式中、 R^{35} 、および R^{36} は、同一または異なって、炭素数1から6のアルキル基、または、一緒になって酸素原子を介してもよい炭素数2から6のアルキレン基を表わす。)で表わされるジアルキルアミノサルファイトフルオライド類、 $CF_3CHFCF_2N(C_2H_5)_2$ 、または $CF_3CF=CFN(C_2H_5)_2$ のようなフッ素化剤を挙げることができる。好ましくは、

オキシ塩化リン等のクロル化剤である。

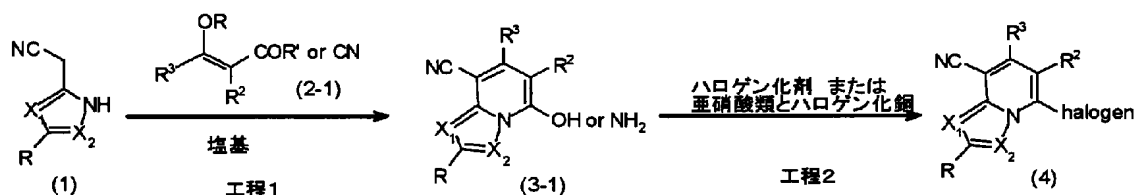
- [0142] 反応温度は、通常、室温ないし200℃の温度範囲で実施でき、好ましくは溶媒使用やハロゲン化剤が液体の場合に溶媒を兼ねる場合に25℃から還流温度、好ましくは、50℃から150℃の範囲である。反応時間は、15分から48時間の範囲でよく、通常は30分から2時間程度で完結する。
- [0143] 工程3は、化合物(4)にアミン誘導体(5)を作用させて、式(I)で示した置換基R¹が(置換)アミノ基で置換された、本発明化合物を製造する工程である。この際、芳香族ハロゲン化化合物(4)へのアミン誘導体(5)の求核置換反応によって、本発明化合物(I)が生成する。
- [0144] 反応は、溶媒を使用して、または溶媒を使用せず行うことができる。反応に使用する溶媒は、反応を阻害しないものであればよく、例えばジメチルスルホキシド、ピリジン、アセトニトリル、エタノール、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、水、3-メトキシブタノール、またはこれらの混合物を挙げることができる。
- [0145] 反応は無機塩基または有機塩基のような酸受容体、例えば、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属炭酸塩または炭酸水素塩、あるいはトリエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロウンデセン、N-メチルピペリジン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基性化合物の存在下で行うのが好ましい。
- [0146] 反応温度は、通常、室温ないし200℃の温度範囲で実施でき、好ましくは25〜150℃の範囲である。反応時間は、30分から48時間の範囲でよく、通常は30分から18時間程度で完結する。
- [0147] 反応に使用するアミン誘導体(5)が、アミノ基、水酸基、またはチオール基を有する場合は、それらの置換基が適当な保護基で保護された化合物を使用することができる。さらに、反応終了後、脱保護が必要な場合は保護基に対応した適当な条件で保護基を除去して式(I)で示される目的化合物を得ることができる。
- [0148] 保護基としては、この分野で通常使用されている保護基であればよく、例えば、第三級ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基類、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボ

ニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基類、アセチル基、メキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基等のアシル基類、第三級ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメキシベンジル基、トリフェニルメチル基等のアルキル基類、またはアラルキル基類、メキシメチル基、第三級ブトキシメチル基、テトヒドロピラニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル基等のエーテル類、トリメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、第三級ブチルジメチルシリル基、トリベンジルシリル基、第三級ブチルジフェニルシリル基等のシリル基類を挙げることができる。

[0149] 反応終了後、工程3の目的化合物は、通常実施される方法によって反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、適当な溶媒を加えて析出した目的化合物をろ過、採取するか、反応液に水を加え、水と混和せず目的化合物を溶解する溶媒を加えて、目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を適宜水洗等の操作後、無水硫酸ナトリウムや無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。

[0150] また、先に述べた工程1において、 β -ケトエステル誘導体(2)の替わりにアクリル酸エステルもしくはアクリロニトリル誘導体(2-1)を用いても、 β -ケトエステル誘導体(2)の場合と同様にして縮合環化体(3-1)を得ることができる。この場合、塩基としてリチウムジイソプロピルアミドなどの強塩基を用いて -30°C 以下の低温にて縮合環化体を得られる。アクリロニトリル誘導体を用いた場合に得られる縮合環化体(3-1)のアミノ基は、Sandmeyer反応などによりハロゲン原子に置換することができる。

[0151] [化61]



[0152] さらに、このようにして得られる目的化合物は、必要に応じて、通常実施される方法、例えば、再結晶、再沈殿、クロマトグラフィー等によって精製できる。

[0153] 本発明化合物は、抗菌作用や抗癌作用を示さず抗真菌作用を特異的(選択的)に

示すとともに、各種の真菌感染症の原因となる広範囲の真菌類に対して活性であり、これらの病原体によって引き起こされる疾病を治療し、予防し、または軽減することができる。

[0154] 本発明化合物が有効な真菌類として、カンジダ・アルビカンズ、カンジダ・グラブラタ、カンジダ・クルーセイ、カンジダ・トロピカリス等のカンジダ属諸菌種、クリプトコッカス・ネオフォルマンズ等のクリプトコッカス属、アスペルギルス・フミガタス、アスペルギルス・フラバス等のアスペルギウス属、ニューモシスティス・カリニ菌、クモノスカビ属、アブシディア属、ヒストプラスマ・カプスラータム等のヒストプラスマ属、コクシジオイデス・イミティス等のコクシジオイデス属、ブラストミセス属、パラコクシジオイデス・ブラジリエンシス等のパラコクシジオイデス属、ペニシリウム属、シューダレシア属、スポロトリクス属、黒色真菌、トリコフィトン属、ミクロスポルム属、エピデルモフィトン属、マラセチア属、ホンセンカエア属、フサリウム属、ペシロミセス属、トリコスポロン・クタネウム等のトリコスポロン属、ヒアロホーラ属、クラドスポリウム等を例示することができる。さらに、サッカロミセス セレヴィシエ、カンジダ アルビカンズ、カンジダ グラブラタ、カンジダ クルーセイ、カンジダ トロピカリス、クリプトコックス ネオフォルマンズ、トリコスポロン・クタネウム、アスペルギルス・フミガタス等を例示することができる。

[0155] また、これらの病原体によって引き起こされる疾病として、内臓真菌症（深在性真菌症）としては、カンジダ症、クリプトコッカス症、アスペルギルス（糸状菌症）、アクチノマイセス症（放線菌症）、ノカルジア症、ムコール症（接合菌症）、ゲオトリクム症、ヒストプラスマ症、コクシジオイデス症、パラコクシジオイデス症、ブラストミセス症、ペニシリウム症等、具体的には、真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎等が、深部皮膚真菌症としては、スポロトリコーシス、クロモミコーシス（黒色真菌症）、菌腫（マイセトーマ）等が、表在性真菌症としては、通常病型白癬、深在性白癬、難治性白癬、爪白癬、癬風、皮膚カンジダ症、口腔カンジダ症等を例示することができる。

また、本発明化合物は、動物の真菌感染症の原因となる各種の真菌類にも有効である。

[0156] 本発明化合物の病原性の真菌に対する抗真菌作用を利用して、本発明化合物、

その塩、またはこれらの溶媒和物を含有する医薬、感染症治療剤、または抗真菌剤として用いることができる他、動物薬、水産用薬、または抗真菌性の保存剤にも応用が可能である。

- [0157] 本発明化合物、その塩、またはこれらの溶媒和物は、これらを含有する医薬、感染症治療剤、または抗真菌剤の生産に使用してもよい。例えば、溶液状態で提供される注射剤または液剤等の生産のために本発明化合物、その塩、またはこれらの溶媒和物を使用してもよい。また、本発明化合物、その塩、またはこれらの溶媒和物を配合し、必要に応じて適宜添加剤を加える等の通常の製剤の方法により、医薬、感染症治療剤、または抗真菌剤を生産することができる。
- [0158] 本発明化合物を、その塩、またはこれらの溶媒和物からなる抗真菌剤の剤型としては例えば錠剤、散剤、顆粒剤、もしくはカプセル剤、あるいは溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、または油性もしくは水性の懸濁液等を経口用製剤として例示できる。
- [0159] 注射剤としては、製剤中に安定剤、防腐剤、または溶解補助剤を使用することもあり、これらの補助剤を含むこともある溶液を容器に収納後、凍結乾燥等によって固形製剤として用時調製の製剤としてもよい。
- [0160] また外用製剤として溶液剤、懸濁液、乳濁液、軟膏、ゲル、クリーム、ローション、またはスプレー等を例示できる。
- [0161] 固形製剤としては、本発明化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物とともに製剤学上許容されている添加物を含んでよく、例えば、充填剤類や増量剤類、結合剤類、崩壊剤類、溶解促進剤類、湿潤剤類、潤滑剤類等を必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。
- [0162] 液体製剤としては、溶液、懸濁液、乳液剤等を挙げることができるが添加剤として懸濁化剤、乳化剤等を含むこともある。
- [0163] 本発明化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を動物に投与する方法としては、直接あるいは飼料中に混合して経口的に投与する方法、また溶液とした後、直接もしくはは飲水、飼料中に添加して経口的に投与する方法、注射によって投与する方法等を例示することができる。
- [0164] 本発明化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を動物に投与するための製剤と

しては、この分野において通常用いられている技術によって、適宜、散剤、細粒剤、可溶散剤、シロップ剤、溶液剤、あるいは注射剤とすることができる。

次に製剤処方例を示す。

[0165] 製剤例1. (カプセル剤):

| | |
|---------------|----------|
| 実施例1の化合物 | 100.0 mg |
| コーンスターチ | 23.0 mg |
| CMC カルシウム | 22.5 mg |
| ヒドロキシメチルセルロース | 3.0 mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 1.5 mg |
| <hr/> | |
| 総計 | 150.0 mg |

[0166] 製剤例2. (溶液剤):

| | |
|--------------|---------------|
| 実施例1の化合物 | 1 ~ 10 g |
| 酢酸又は水酸化ナトリウム | 0.5 ~ 2 g |
| パラオキシ安息香酸エチル | 0.1 g |
| 精製水 | 88.9 ~ 98.4 g |
| <hr/> | |
| 計 | 100 g |

[0167] 製剤例3. (飼料混合用散剤):

| | |
|----------|---------------|
| 実施例1の化合物 | 1 ~ 10 g |
| コーンスターチ | 98.5 ~ 99.5 g |
| 軽質無水ケイ酸 | 0.5 g |
| <hr/> | |
| 計 | 100 g |

[0168] 本発明の医薬の投与方法、投与量および投与回数は特に限定されずに、病原性真菌の種類や患者の年齢、体重、症状等の種々の条件に応じて適宜選択することができる。通常成人に対しては、経口または非経口（注射、点滴等）的投与により、1日、0.1~100mg/kgを1回から数回に分割して投与すればよい。

[0169] 本発明の医薬の投与方法、投与量および投与回数は特に限定されずに、病原性真菌の種類や患者の年齢、体重、症状等の種々の条件に応じて適宜選択することができる。通常成人に対しては、経口または非経口（注射、点滴等）的投与により、1日

、0.1～100mg/kgを1回から数回に分割して投与すればよい。

実施例

[0170] 次に本願発明を実施例と参考例により説明するが、本願発明はこれに限定されるものではない。

[0171] [参考例1]

6-n-ブチル-7-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-1)

既知の方法(国際公開第94/06791号パンフレット)に準じて合成した(1H-イミダゾール-2-イル)アセトニトリル 311 mg (2.90 mmol)、2-アセチルヘキサノ酸エチルエステル 626 μ l (3.19 mmol) および酢酸アンモニウム 448 mg (5.81 mmol) の混合物を 140℃にて1.5時間加熱した。冷後、反応混合物に水を加え攪拌した後固体をろ取、アセトニトリルで洗浄後乾燥し標記化合物 288 mg (43%) を茶褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ d: 0.94 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.36-1.50 (4H, m), 2.45 (3H, s), 2.61-2.65 (2H, m), 7.08 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 2.2$ Hz) .

[0172] [参考例2]

6-n-ブチル-5-クロロ-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-2)

6-n-ブチル-7-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-1) 288 mg (1.26 mmol) および塩化ホスホリル 2.0 ml (21.5 mmol) の混合物を1時間加熱還流した。冷後、反応混合物を減圧下濃縮し、残留物に氷水を加え攪拌後、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた粗生成物を乾燥させ標記化合物 304 mg (97 %) を茶褐色固体として得た。

MS(ESI) m/z: 247 (M^+) .

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ d: 1.00 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.45-1.59 (4H, m), 2.69 (3H, s), 2.80-2.84 (2H, m), 7.73 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 1.2$ Hz) .

[0173] [実施例1]

6-n-ブチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(#1)

6-n-ブチル-5-クロロ-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-2) 299 mg (1.21 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液に(3S)-ジメチルアミノピロリジン 208 μ l (1.33 mmol) およびトリエチルアミン 336 μ l (2.41 mmol) を加え90℃にて5.5時間加熱した。反応混合物を濃縮後、残留物をクロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製した。クロロホルム-メタノール(9:1, v/v)の混合溶媒で溶出し標記化合物 271 mg (69 %)を褐色固体として得た。

MS(ESI) m/z: 326 (M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) d: 0.95-1.30 (3H, m), 1.41-1.53 (4H, m), 2.10 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.33 (6H, s), 2.62 (3H, s), 2.66-2.70 (2H, m), 2.97 (1H, m), 3.32 (1H, m), 3.34-3.47 (3H, m), 7.59 (1H, broad s), 7.63 (1H, broad s).

IR(ATR): 2954, 2861, 2815, 2767, 2217, 1610, 1486 cm⁻¹.

元素分析値:C₁₉H₂₇N₅として

理論値:C, 70.12%; H, 8.36%; N, 21.28%

実測値:C, 69.81%; H, 8.33%; N, 21.28%.

[0174] [参考例3]

7-メチル-5-オキソ-6-フェニル-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-3)

(1H-イミダゾール-2-イル)アセトニトリル160 mg (1.49 mmol)、2-フェニルアセト酢酸エチルエステル 308 mg (1.49 mmol) および酢酸アンモニウム 230 mg (2.99 mmol) の混合物を140℃にて1.5時間加熱した。冷後、反応混合物に水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物にアセトニトリルを加え攪拌した後、析出した固体をろ取、乾燥し標記化合物 158 mg (43%)を褐色固体として得た。

MS(ESI) m/z: 250 (M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) d: 2.16 (3H, s), 7.22 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.30 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.39 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.2 Hz).

[0175] [参考例4]

5-クロロ-7-メチル-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-4)

7-メチル-5-オキソ-6-フェニル-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-3) 210 mg (0.84 mmol) および塩化ホスホリル 2.0 ml (21.5 mmol) の混合物を1.5時間加熱還流した。冷後、反応混合物を減圧下濃縮し、残留物に氷水を加え攪拌後、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた粗生成物を乾燥させ標記化合物 156 mg (69 %) を茶褐色固体として得た。

MS(ESI) m/z: 268, 270 (M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.38 (3H, s), 7.23-7.25 (2H, m), 7.48-7.56 (3H, m), 7.80 (1H, m), 7.84 (1H, m).

[0176] [実施例2]

5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-7-メチル-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(# 2)

5-クロロ-7-メチル-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-4) 156 mg (0.58 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド(3 ml) 溶液に(3S)-ジメチルアミノピロリジン 81.3 μl (0.64 mmol) およびトリエチルアミン 162 μl (1.17 mmol) を加え100℃にて18時間加熱した。反応混合物を濃縮後、残留物をクロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製した。クロロホルム-メタノール(10:1, v/v) の混合溶媒で溶出し標記化合物 53 mg (26 %) を赤色固体として得た。

MS(ESI) m/z: 346 (M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.64 (1H, m), 1.95 (1H, m), 2.14 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.57 (1H, m), 2.82 (1H, dd, J = 9.3, 8.1 Hz), 2.98-3.04 (2H, m), 3.13 (1H, dd, J = 9.3, 7.1 Hz), 7.17 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.43-7.51 (3H, m), 7.56 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.68 (1H, d, J = 1.2 Hz).

IR(ATR): 2958, 2863, 2759, 2217, 1602, 1533, 1469, 1440 cm⁻¹.

元素分析値: $C_{21}H_{23}N_5O_2$ として

理論値: C, 72.08%; H, 6.77%; N, 20.01%.

実測値: C, 72.44%; H, 6.64%; N, 20.09%.

[0177] [参考例5]

7-メチル-6-(2-メチルチアゾール-4-イル)-5-オキソ-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-5)

(1H-イミダゾール-2-イル)アセトニトリル 300 mg (2.80 mmol)、2-(2-メチルチアゾール-4-イル)アセト酢酸エチルエステル 637 mg (2.80 mmol) および酢酸アンモニウム 432 mg (5.60 mmol) の混合物を140℃にて1.5時間加熱した。冷後、反応混合物に水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物にアセトニトリルを加え攪拌した後、析出した固体をろ取、乾燥し標記化合物 260 mg (34%) を褐色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 271 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.43 (3H, s), 2.75 (3H, s), 7.11 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

[0178] [参考例6]

5-クロロ-7-メチル-6-(2-メチルチアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-6)

7-メチル-6-(2-メチルチアゾール-4-イル)-5-オキソ-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-5) 180 mg (0.66 mmol) および塩化ホスホリル 3.0 ml (32.2 mmol) の混合物を5時間加熱還流した。冷後、反応混合物を減圧下濃縮し、残留物に氷水を加え攪拌後、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた粗生成物を乾燥させ標記化合物 150 mg (79 %) を茶褐色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 289, 291 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.45 (3H, s), 2.81 (3H, s), 7.25 (1H, s), 7.78 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 1.5$ Hz).

[0179] [実施例3]

5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-7-メチル-6-(2-メチルチアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(# 3)

5-クロロ-7-メチル-6-(2-メチルチアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-6) 150 mg (0.52 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド(3.5 ml) 溶液に(3S)-ジメチルアミノピロリジン 72.5 μ l (0.57 mmol) およびトリエチルアミン 145 μ l (1.04 mmol) を加え110°Cにて10時間加熱した。反応混合物を濃縮後、残留物をクロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製した。クロロホルム-メタノール(10:1, v/v)の混合溶媒で溶出し標記化合物 110 mg (58 %) を赤色固体として得た。

MS(ESI) m/z: 367 (M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) d: 1.74 (1H, m), 2.04 (1H, m), 2.19 (6H, s), 2.34 (3H, s), 2.65 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.86 (1H, t, J = 8.0 Hz), 3.04-3.13 (2H, m), 3.25 (1H, dd, J = 7.1, 9.3 Hz), 7.07 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.66 (1H, d, J = 1.2 Hz).

IR(ATR): 2871, 2827, 2773, 2221, 1596, 1459 cm⁻¹.

元素分析値: C₁₉ H₂₂ N₆ S 0.25H₂Oとして

理論値: C, 61.51%; H, 6.11%; N, 22.65%; S, 8.64%

実測値: C, 61.68%; H, 6.13%; N, 22.26%; S, 8.44%

[0180] [参考例7]

7-エチル-6-ヘキシル-5-オキソ-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-7)

(1H-イミダゾール-2-イル)アセトニトリル 300 mg (2.80 mmol)、2-プロピオニルオクタン酸エチルエステル 660 mg (3.08 mmol) および酢酸アンモニウム 432 mg (5.60 mmol) の混合物を140°Cにて6時間加熱した。冷後、反応混合物に水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。クロロホルム-メタノール(10:1, v/v)の混合溶媒にて溶出し標記化合物 446 mg (59%) を褐色固体として得た。

MS(ESI) m/z : 272 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.89–0.91 (3H, m), 1.09 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.24–1.92 (8H, m), 2.60–2.66 (2H, m), 2.82 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.16 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.78 (1H, d, J = 2.5 Hz).

[0181] [参考例8]

5-クロロ-7-エチル-6-ヘキシルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-8)

7-エチル-6-ヘキシル-5-オキソ-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-7) 446 mg (1.64 mmol) および塩化ホスホリル 4.0 mlの混合物を1時間加熱還流した。冷後、反応混合物を減圧下濃縮し、残留物に氷水を加え攪拌後、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。クロロホルム-メタノール(10:1, v/v)の混合溶媒で溶出して標記化合物 214 mg (45%)を褐色固体として得た。

MS(ESI) m/z : 290, 292 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.92 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.28–1.39 (9H, m), 1.46 (1H, m), 1.57 (1H, m), 2.78–2.82 (2H, m), 3.01 (2H, q, J = 7.6 Hz), 7.73 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.78 (1H, d, J = 1.2 Hz).

[0182] [実施例4]

5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-7-エチル-6-ヘキシルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(#4)

5-クロロ-7-エチル-6-ヘキシルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-8) 214 mg (0.74 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド(4.0 ml) 溶液に(3S)-ジメチルアミノピロリジン 103 μ l (0.81 mmol) およびトリエチルアミン 206 μ l (1.48 mmol)を加え110℃にて3時間加熱した。反応混合物を濃縮後、残留物をクロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製した。クロロホルム-メタノール(10:1, v/v)の混合溶媒で溶出し標記化合物 139 mg (51 %)を赤色油状物として得た。

MS(ESI) m/z : 368 (M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.92 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.21 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.29–1.35 (6H, m), 1.40–1.54 (4H, m), 2.11 (1H, m), 2.32 (1H, m), 2.63–2.67 (2H, m), 2.93–2.98 (3H, m), 3.32 (1H, m), 3.42–3.45 (2H, m), 3.47 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.58 (1H, broad s), 7.64 (1H, d, J = 1.2 Hz).

IR(ATR): 2937, 2865, 2819, 2767, 2219, 1604, 1477 cm⁻¹.

[0183] [参考例9]

6-ベンジル-7-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-9)

(1H-イミダゾール-2-イル)アセトニトリル 300 mg (2.80 mmol)、2-ベンジルアセト酢酸エチルエステル 634 μ l (3.08 mmol) および酢酸アンモニウム 432 mg (5.60 mmol) の混合物を120℃にて2時間加熱した。冷後、反応混合物に水を加えクロロホルム-メタノール (5:1, v/v) で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物にアセトニトリルを加え攪拌した後、析出した固体をろ取、乾燥し標記化合物 478 mg (65%) を褐色固体として得た。

MS(ESI) m/z : 264 (M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.44 (3H, s), 4.05 (2H, s), 7.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.14 (1H, m), 7.21–7.25 (4H, m), 7.79 (1H, d, J = 2.4 Hz).

[0184] [参考例10]

6-ベンジル-5-クロロ-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-10)

6-ベンジル-7-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-9) 478 mg (1.81 mmol) および塩化ホスホリル 3.0 ml の混合物を1時間加熱還流した。冷後、反応混合物を減圧下濃縮し、残留物に氷水を加え攪拌後、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。クロロホルム-メタノール (20:1, v/v) の混合溶媒で溶出して標記化合物 472 mg (93%) を褐色固体として得た。

MS(ESI) m/z : 282, 284 (M+1)⁺.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ d: 2.56 (3H, s), 4.27 (2H, s), 7.06 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.25–7.32 (3H, m), 7.77 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

[0185] [実施例5]

6-ベンジル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 5)

6-ベンジル-5-クロロ-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-11) 466 mg (1.65 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に(3S)-ジメチルアミノピロリジン 210 μl (1.65 mmol) およびトリエチルアミン 346 μl (2.48 mmol) を加え100°Cにて18時間加熱した。反応混合物を濃縮後、残留物をクロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製した。クロロホルム-メタノール(20:1, v/v)の混合溶媒で溶出し標記化合物 364 mg (63 %)を赤色固体として得た。

MS(ESI) m/z : 360 ($M+1$)⁺.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ d: 1.95 (1H, m), 2.19 (1H, m), 2.23 (6H, s), 2.43 (3H, s), 2.84 (1H, m), 3.34 (1H, m), 3.32–3.36 (3H, m), 4.11 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 4.16 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.00 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.20 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.65 (1H, s), 7.68 (1H, s).

IR(ATR): 2948, 2863, 2819, 2771, 2217, 1612, 1486 cm^{-1} .

元素分析値: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5$ として

理論値: C, 73.51%; H, 7.01%; N, 19.48%

実測値: C, 73.31%; H, 6.98%; N, 19.38%.

[0186] [参考例11]

5-オキソ-1,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロイミダゾ[1,2-b]イソキノリン-8-カルボニトリル (I-11)

(1H-イミダゾール-2-イル)アセトニトリル 300 mg (2.80 mmol)、2-オキソシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル 493 μl (3.08 mmol) および酢酸アンモニウム 432 mg (5.60 mmol) の混合物を110°Cにて2時間加熱した。冷後、反応混合物に水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減

圧下溶媒を留去し、残留物にアセトニトリルを加え攪拌した後、析出した固体をろ取、乾燥し標記化合物 360 mg (60%) を褐色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 214 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.78–1.83 (4H, m), 2.58–2.64 (2H, m), 2.80–2.85 (2H, m), 7.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.73 (1H, d, J = 2.4 Hz).

[0187] [参考例12]

5-クロロ-6,7,8,9-テトラヒドロイミダゾ[1,2-b]イソキノリン-8-カルボニトリル (I-12)

5-オキソ-1,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロイミダゾ[1,2-b]イソキノリン-8-カルボニトリル (I-11) 360 mg (1.69 mmol) および塩化ホスホリル 5.0 ml の混合物を1時間加熱還流した。冷後、反応混合物を減圧下濃縮し、残留物に氷水を加え攪拌後、クロロホルム-メタノール (5:1, v/v) にて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。クロロホルム-メタノール (100:1, v/v) の混合溶媒で溶出して標記化合物 329 mg (84%) を淡黄色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 232, 234 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.86–1.94 (4H, m), 2.86 (2H, m), 3.13 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.77 (1H, d, J = 1.5 Hz).

[0188] [実施例6]

5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-6,7,8,9-テトラヒドロイミダゾ[1,2-b]イソキノリン-8-カルボニトリル (# 6)

5-クロロ-6,7,8,9-テトラヒドロイミダゾ[1,2-b]イソキノリン-8-カルボニトリル (I-13) 329 mg (1.42 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml) 溶液に(3S)-ジメチルアミノピロリジン 198 μ l (1.56 mmol) およびトリエチルアミン 297 μ l (2.13 mmol) を加え90℃にて4時間加熱した。反応混合物を濃縮後、残留物をクロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製した。クロロホルム-メタノール (10:1, v/v) の混合溶媒で溶出し標記化合物 266 mg (61 %) を紫色固体として得た。

MS(ESI) m/z : 310 (M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.79–1.89 (4H, m), 2.06 (1H, m), 2.29 (1H, m), 2.32 (6H, s), 2.69–2.73 (2H, m), 2.94 (1H, m), 3.09–3.12 (2H, m), 3.33 (1H, m), 3.45–3.53 (3H, m), 7.56 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 1.1$ Hz).

IR(ATR): 2937, 2865, 2819, 2767, 2219, 1604, 1477 cm⁻¹.

元素分析値: C₁₈ H₂₃ N₅として

理論値: C, 69.87%; H, 7.49%; N, 22.63%

実測値: C, 69.41%; H, 7.45%; N, 22.47%.

[0189] [参考例13]

4-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール(I-13)

氷冷下、4-メチル-1H-イミダゾール 6.00 g (73.1 mmol) およびトリエチルアミン 11.2 ml (80.4 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド 40 ml 溶液に塩化トリチル 20.4 g (73.1 mmol) を加えた。室温に戻し18時間攪拌した後、反応混合液をクロロホルムで希釈し飽和炭酸水素ナトリウムおよび飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残留物にジエチルエーテルを加え結晶化させろ取、乾燥させて標記化合物 21.0 g (89%) を無色固体として得た。

MS(ESI) m/z : 325 (M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.05 (3H, s), 6.58 (1H, s), 7.03–7.09 (6H, m), 7.21 (1H, s), 7.30–7.42 (9H, m).

[0190] [参考例14]

(4-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-2-イル)メタノール(I-14)

氷冷下、4-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール(I-13) 10.5 g (32.4 mmol) のテトラヒドロフラン 300 ml 懸濁液にn-ブチルリチウム(1.58M n-ヘキサン溶液) 22.5 ml (35.6 mmol) を滴下し、室温に戻し2時間攪拌後パラホルムアルデヒド 3.0 g を一度に加えた。14時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止させ、水および酢酸エチルを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。クロロホルム-メタノール(10:1, v/v)の混合溶媒で溶出し標記化合物 6.58 g

(57%)を淡黄色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 355 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.15 (3H, s), 3.64 (2H, s), 6.45 (1H, s), 7.12–7.15 (6H, m), 7.32–7.37 (9H, m).

[0191] [参考例15]

2-クロロメチル-4-メチル-1H-イミダゾール (I-15)

氷冷下、(4-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-2-イル)メタノール (I-14) 5.47 g (15.4 mmol) に塩化チオニル 4.70 ml (64.4 mmol) を加え0.5時間攪拌後室温に戻しさらに1.5時間攪拌した。反応混合液を減圧下濃縮し、残留物をテトラヒドロフランおよび酢酸エチルで結晶化させ標記化合物 1.59 g (79%) を無色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.29 (3H, s), 4.32 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.11–7.12 (6H, m), 7.43–7.49 (9H, m)

[0192] [参考例16]

(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)アセトニトリル (I-16)

氷冷下、シアン化カリウム2.48 g (38.1 mmol) の水溶液 (11 ml) に2-クロロメチル-4-メチル-1H-イミダゾール (I-15) 1.59 g (9.52 mmol) のエタノール (50 ml) 溶液を滴下した。室温に戻し3時間攪拌後、不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残留物を飽和炭酸水素ナトリウムで希釈した後酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。酢酸エチルで溶出し標記化合物 758 mg (66%) を黄色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 122 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.25 (3H, s), 3.91 (2H, s), 6.74 (1H, s).

[0193] [参考例17]

2,7-ジメチル-5-オキソ-6-フェニル-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-17)

(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)アセトニトリル (I-16) 250 mg (2.06 mmol)、2-フェニルアセト酢酸エチルエステル 426 mg (2.06 mmol) および酢酸アンモニウム 318 mg (4.12 mmol) の混合物を140℃にて3時間加熱した。冷後、反応混合物に水を加え

クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物にアセトニトリルを加え攪拌した後、析出した固体をろ取、乾燥し標記化合物 330 mg (61%) を褐色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 264 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 2.15 (3H, s), 2.31 (3H, s), 7.21–7.23 (2H, m), 7.31 (1H, m), 7.38–7.41 (2H, m), 7.54 (1H, s).

IR (ATR): 3156, 2204, 1650, 1616, 1523, 1317 cm^{-1} .

[0194] [参考例18]

5-クロロ-2,7-ジメチル-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-18)

2,7-ジメチル-5-オキソ-6-フェニル-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-17) 432 mg (1.64 mmol) および塩化ホスホリル 2.5 ml (26.8 mmol) の混合物を3時間加熱還流した。冷後、反応混合物を減圧下濃縮し、残留物に氷水を加え攪拌後、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。クロロホルム-メタノール (6:1, v/v) の混合溶媒で溶出し標記化合物 462 mg (100%) を茶褐色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 282, 284 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 2.25 (3H, s), 2.43 (3H, s), 7.35–7.37 (2H, m), 7.47–7.56 (3H, m).

[0195] [実施例7]

5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-2,7-ジメチル-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 7)

5-クロロ-2,7-ジメチル-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-18) 556 mg (1.97 mmol) のジメチルスルホキシド (5 ml) 溶液に(3S)-ジメチルアミノピロリジン 275 μ l (1.97 mmol) およびトリエチルアミン 825 μ l (5.92 mmol) を加え100℃にて8時間加熱した。反応混合物を濃縮後、残留物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製した。クロロホルム-メ

タノール(10:1, v/v)の混合溶媒で溶出し標記化合物 167 mg (24 %)を赤色固体として得た。

MS(ESI) m/z: 360 (M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) d: 1.67 (1H, m), 1.95 (1H, m), 2.14 (6H, s), 2.27 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.81 (1H, m), 2.94–3.03 (2H, m), 3.12 (1H, dd, J = 7.1, 9.1 Hz), 7.15 (1H, m), 7.19 (1H, m), 7.29 (1H, broad s), 7.43–7.50 (3H, m).

IR(ATR): 2817, 2767, 2221, 1604, 1471 cm⁻¹.

元素分析値: C₂₂ H₂₅ N₅として

理論値: C, 73.51%; H, 7.01%; N, 19.48%

実測値: C, 73.24%; H, 6.93%; N, 19.24%.

[0196] [参考例19]

ベンジルオキシ酢酸 3-メチル-2-オキソブチルエステル(I-19)

氷冷下、ベンジルオキシ酢酸7.40 g(44.5 mmol)および炭酸カリウム 12.3 g(89.1 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド混合液に1-ブロモ-3-メチル-2-ブタノン 7.35 g(44.5 mmol)を加えた後室温にて6時間攪拌した。反応混合液をセライトろ過した後、ろ液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製した。n-ヘキサン-酢酸エチル(3:2, v/v)の混合溶媒で溶出し標記化合物 10.5 g(94%)を淡黄色油状物として得た。

MS(ESI) m/z: (M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) d: 1.16 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.69 (1H, hep, J = 6.8 Hz), 4.24 (2H, s), 4.68 (2H, s), 4.85 (2H, s), 7.29–7.40 (5H, m).

[0197] [参考例20]

2-ベンジルオキシメチル-4-イソプロピル-1H-イミダゾール(I-20)

ベンジルオキシ酢酸 3-メチル-2-オキソブチルエステル(I-19) 10.5 g(42.0 mmol)および酢酸アンモニウム 32.3 g(420 mmol)の混合物を140℃にて5時間加熱した。冷却後、反応混合物をクロロホルムで希釈し1N水酸化ナトリウムおよび飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後減圧下溶媒を留去し、残

留物をカラムクロマトグラフィーにて精製した。n-ヘキサン-酢酸エチル(1:3, v/v)の混合溶媒で溶出した後、再度クロロホルム-メタノール(50:1, v/v)の混合溶媒で溶出し標記化合物 2.85 g (29%)を赤色油状物として得た。

MS (ESI) m/z: (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) d: 1.25 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.89 (1H, hep, J = 6.8 Hz), 4.00 (1H, s), 4.57 (2H, s), 4.63 (2H, s), 6.68 (1H, s), 7.28-7.40 (5H, m).

[0198] [参考例21]

(4-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)メタノール (I-21)

2-ベンジルオキシメチル-4-イソプロピル-1H-イミダゾール (I-20) 2.85 g (12.4 mmol) のエタノール溶液に1N塩酸/エタノール溶液 13.6 ml (13.6 mmol) および10% Pd/C 570 mg を加え4気圧水素雰囲気下接触還元した。反応終了後触媒をろ去し、ろ液を濃縮し標記化合物 2.11 g を赤色油状物として得た。得られた粗生成物は精製せずに次の反応に付した。

MS (ESI) m/z: (M+1)⁺.

¹H-NMR (CD₃OD) d: 1.32 (6H, d, J = 7.1 Hz), 3.03 (1H, hep, J = 7.1 Hz), 4.02 (1H, s), 4.81 (2H, s), 7.18 (1H, s).

[0199] [参考例22]

2-クロロメチル-4-イソプロピル-1H-イミダゾール (I-22)

氷冷下、(4-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)メタノール (I-21) 2.11g に塩化チオニル 3.50 ml (47.8 mmol)を滴下した。室温にて2時間攪拌後、減圧下反応混合液を濃縮し標記化合物 2.45 g を黒色油状物として得た。得られた粗生成物は精製せずに次の反応に付した。

MS (ESI) m/z: (M+1)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆) d: 1.26 (6H, d, J = 6.8 Hz), 3.01 (1H, hep, J = 6.8 Hz), 5.01 (2H, s), 7.43 (1H, s), 8.35 (1H, s).

[0200] [参考例23]

(4-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)アセトニトリル (I-23)

氷冷下、シアン化カリウム3.27 g (50.2 mmol) の水溶液 (14 ml) に2-クロロメチル-4-

イソプロピル-1H-イミダゾール (I-22) 2.45 g のエタノール (60 ml) 溶液を滴下した。室温にて2時間攪拌後不溶物をろ去、ろ液を減圧下濃縮し残留物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製した。酢酸エチルにて溶出し標記化合物 1.08 g (57%) を赤色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : $(M+1)^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.90 (1H, hep, $J = 6.8$ Hz), 3.92 (2H, s), 6.72 (1H, s).

[0201] [参考例24]

2-イソプロピル-7-メチル-5-オキソ-6-フェニル-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-24)

(4-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)アセトニトリル (I-23) 373 mg (2.50 mmol)、2-フェニルアセト酢酸エチルエステル 567 mg (2.75 mmol) および酢酸アンモニウム 386 mg (5.00 mmol) の混合物を135℃にて3.5時間加熱した。冷後、反応混合物に水を加えクロロホルム-メタノール(5:1, v/v)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し残留物にアセトニトリルを加え攪拌した後、析出した固体をろ取、乾燥し標記化合物 387 mg (53%) を淡黄色固体として得た。

MS (ESI) m/z : $(M+1)^+$.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.29 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.14 (3H, s), 2.99 (1H, hep, $J = 6.8$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.29 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.38 (2H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0202] [参考例25]

5-クロロ-2-イソプロピル-7-メチル-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-25)

2-イソプロピル-7-メチル-5-オキソ-6-フェニル-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-24) 387 mg (1.33 mmol) および塩化ホスホリル 2.0 ml (21.5

mmol)の混合物を1時間加熱還流した。冷後、反応混合物を減圧下濃縮し、残留物に氷水を加え攪拌後、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた粗生成物を乾燥させ標記化合物 285 mg (69 %)を茶褐色固体として得た。

MS(ESI) m/z : 247 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.35 (3H, s), 3.18 (1H, hep, $J = 6.8$ Hz), 7.20–7.23 (2H, m), 7.47–7.56 (4H, m).

[0203] [実施例8]

5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-2-イソプロピル-7-メチル-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(# 8)

5-クロロ-2-イソプロピル-7-メチル-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-25) 285 mg (0.92 mmol)のジメチルスルホキシド(3 ml)溶液に(3S)-ジメチルアミノピロリジン 140 μl (1.10 mmol)およびトリエチルアミン 256 μl (1.83 mmol)を加え90 $^{\circ}\text{C}$ にて5.5時間加熱した。反応混合物を濃縮後、残留物をクロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製した。クロロホルム-メタノール(7:1, v/v)の混合溶媒で溶出し標記化合物 186 mg (52 %)を褐色固体として得た。

MS(ESI) m/z : 388 ($M+1$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (6H, d, $J = 6.5$ Hz), 1.65 (1H, m), 1.96 (1H, m), 2.14 (6H, s), 2.26 (3H, s), 2.55 (1H, hep, $J = 6.5$ Hz), 2.82 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 2.94–3.02 (2H, m), 3.11 (1H, m), 3.18 (1H, m), 7.14 (1H, m), 7.19 (1H, m), 7.41–7.49 (4H, m).

IR(ATR): 2958, 2863, 2759, 2217, 1602, 1533, 1469, 1440 cm^{-1} .

元素分析値: $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ として

理論値: C, 73.53%; H, 7.58%; N, 17.86%

実測値: C, 73.55%; H, 7.52%; N, 17.89%.

[0204] [参考例26]

ベンジルオキシ酢酸 3,3-ジメチル-2-オキソ-ブチルエステル (I-26)

ベンジルオキシ酢酸 1.00 g (5.59 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、窒素気流下 0°C にて炭酸カリウムおよび 1-ブロモ-3,3-ジメチル-2-ブタノン 1.0 g (5.59 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解した溶液を加えた。室温にて 24 時間撹拌した後、0.5M 塩酸水溶液 (40 ml) にあけた。本溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン：酢酸エチル = 95:5 流分より標記化合物 1.17 g (80 %) を得た。

HRMS (FAB) m/z : 265.1446 (Calcd for $C_{15}H_{21}O_4$ 265.1440).

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.20 (9H, s), 4.24 (2H, s), 4.67 (2H, s), 4.97 (2H, s), 7.28-7.40 (5H, m).

IR (ATR): 1764, 1722, 1192, 1124, 1082, 987, 738, 698 cm^{-1} .

[0205] [参考例27]

2-ベンジルオキシメチル-4-tert-ブチル-1H-イミダゾール (I-27)

ベンジルオキシ酢酸 3,3-ジメチル-2-オキソ-ブチルエステル (I-26) 6.46 g (24.44 mmol) および酢酸アンモニウム 18.8 g (244.4 mmol) を 140°C にて 12 時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物をクロロホルムおよび 1M 水酸化ナトリウム水溶液で分画した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付しクロロホルム：メタノール = 98:2 流分より標記化合物 4.52 g (76%) を淡黄色油状物として得た。

HRMS (EI) m/z : 244.1580 (Calcd for $C_{15}H_{20}N_2O$ 244.1576).

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.27 (9H, s), 4.55 (2H, s), 4.61 (2H, s), 6.66 (1H, s), 7.28-7.37 (5H, m).

IR (ATR): 2960, 1456, 1363, 1092, 1072, 735, 698 cm^{-1} .

[0206] [参考例28]

4-tert-ブチル-2-クロロメチル-1H-イミダゾール塩酸塩 (I-28)

2-ベンジルオキシメチル-4-tert-ブチル-1H-イミダゾール (I-27) 4.48 g (18.34

mmol)をエタノール(45 ml)に溶解し、室温にて10%パラジウム炭素(896 mg)および1M塩酸エタノール溶液 19.3 ml(19.25 mmol)を加えた。本混合物を4気圧水素気流下で12.5時間室温にて攪拌した。触媒を濾別後、溶媒を濃縮して2-ヒドロキシメチル-4-tert-ブチル-1H-イミダゾールを得た。(粗精製物として3.34 g)次いで、本化合物に0℃にて塩化チオニル(6 ml)をゆっくり加え、室温にて9時間攪拌した。反応後、減圧下溶媒を留去し、残留物にトルエン(50 ml)を加え減圧下溶媒を留去した。この操作をもう一度繰り返した。次いで、テトラヒドロフラン(50 ml)を加え、減圧下溶媒を留去した。この操作をもう一度繰り返した。残留物にジエチルエーテルを加え、ソニケーションすると固体が生じた。本固形物を濾取し、減圧下乾燥し 標記化合物2.91 g(80%)を茶色粉末として得た。

MS(EI)m/z: 172(M⁺).

HRMS(EI)m/z: 172.0755(Calcd for C₈H₁₃N₂Cl 172.0767).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.37(9H, s), 4.91(2H, s), 7.32(1H, s).

IR(ATR): 2686, 1682, 1630, 1282, 901, 823, 727 cm⁻¹.

[0207] [参考例29]

(4-tert-ブチル-1H-イミダゾール-2-イル)アセトニトリル(I-29)

シアン化カリウム3.57 g(54.90 mmol)を水(15 ml)に溶解し、4-tert-ブチル-2-クロロメチル-1H-イミダゾール塩酸塩(I-28)2.87 g(13.72 mmol)をエタノール(61 ml)に溶解した溶液を0℃にて1時間かけてゆっくり加えた。室温にて2時間攪拌後、沈殿物を濾別して得られる溶液を減圧下濃縮した。残留物に1M水酸化ナトリウム水溶液(100 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン:酢酸エチル=1:2流分より標記化合物1.51 g(67%)をオレンジ色固体として得た。

HRMS(EI)m/z: 163.1101(Calcd for C₉H₁₃N₃ 163.1109).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.28(9H, s), 3.90(2H, s), 6.72(1H, s).

IR(ATR): 2962, 2258, 1464, 1365, 1203, 754 cm⁻¹.

[0208] [参考例30]

2-tert-ブチル-7-メチル-5-オキソ-6-フェニ-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-1]ピリジン-8-カルボニトリル (I-30)

(4-tert-ブチル-1H-イミダゾール-2-イル)アセトニトリル (I-29) 300 mg (1.84 mmol)、2-フェニルアセト酢酸エチル 386 μ l (2.02 mmol)、酢酸アンモニウム 283 mg (3.68 mmol) を 140°C で 6 時間加熱した。室温に冷却した後、クロロホルムおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分画した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン:酢酸エチル=2:1 流分より標記化合物 398 mg (71%) を淡茶色固体として得た。

HREMS (EI) m/z: 305.1511 (Calcd for C₁₉H₁₉N₃O 305.1528).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.38 (9H, s), 2.28 (3H, s), 7.26–7.40 (2H, m), 7.36–7.40 (2H, m), 7.44 (1H, s), 11.58 (1H, br s).

IR (ATR): 2208, 1645, 1518, 1317, 748, 717 cm⁻¹.

[0209] [参考例31]

2-tert-ブチル-5-クロロ-7-メチル-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-31)

2-tert-ブチル-7-メチル-5-オキソ-6-フェニ-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-1]ピリジン-8-カルボニトリル (I-30) 458 mg (1.50 mmol) をオキシ塩化リン (10 ml) に溶解し窒素気流 120°C で 4 時間加熱した。室温に冷却した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をクロロホルムおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分画した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付しクロロホルム:アセトン=97:3 流分より標記化合物 423 mg (87%) を茶色固体として得た。

MS (EI) m/z: 323 (M⁺).

HRMS (EI) m/z: 323.1187 (Calcd for C₁₉H₁₈N₃Cl 323.1189).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (9H, s), 2.35 (3H, s), 7.21–7.54 (2H, m), 7.49–7.54 (3H, m), 7.56 (1H, s).

IR (ATR): 2229, 1458, 1236, 773, 704 cm⁻¹.

[0210] [実施例9]

(3'S)-2-tert-ブチル-5-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)-7-メチル-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(#9)

2-tert-ブチル-5-クロロ-7-メチル-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-31) 420 mg (1.30 mmol) を無水ジメチルスルホキシド(10 ml) に溶解し、窒素気流下室温にてトリエチルアミン 362 μ l (2.59 mmol) および (3S)-(-)-(ジメチルアミノ)ピロリジン 247 μ l (1.95 mmol) を加え、90°C で7時間加熱した。室温まで冷却した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をクロロホルムおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分画した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付しクロロホルム:アセトン=9:1流分より標記化合物 501 mg (96%) を桃色固体として得た。

MS(EI) m/z: 401 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 1.67 (1H, dq, $J = 8.8, 12.0$), 1.93–2.00 (1H, m), 2.15 (6H, s), 2.24 (3H, s), 2.56 (1H, dq, $J = 7.1, 8.8$ Hz), 2.83 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 2.95–3.06 (2H, m), 3.12 (1H, dd, $J = 7.1, 8.8$ Hz), 7.12–7.21 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.41–7.50 (3H, m).

IR(ATR): 2222, 1606, 1471, 1227, 1201, 1153, 912, 704 cm^{-1} .

元素分析値: $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5$ として

理論値: C, 74.78%; H, 7.78%; N, 17.44%

実測値: C, 74.55%; H, 7.79%; N, 17.40%.

[0211] [参考例32]

2-tert-ブチル-7-メチル-6-(2-メチルチアゾール-4-イル)-5-オキソ-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-32)

化合物I-30の合成法に従い、(4-tert-ブチル-1H-イミダゾール-2-イル)アセトニトリル(I-29) 300 mg (1.84 mmol)、2-(2-メチルチアゾール-4-イル)-3-オキソ-ブタン酸エチル 460 mg (2.02 mmol) および酢酸アンモニウム 283 mg (3.68 mmol) から、標記化合物 143 mg (24%) を茶色無定結晶として得た。

HRMS(EI) m/z: 326.1206 (Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5$ 326.1201).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.05 (9H, s), 2.08 (3H, s), 2.38 (3H, s), 6.92 (1H, s), 6.93 (1H, s), 11.28 (1H, br s).

IR(ATR): 3112, 2204, 1643, 1529, 1173, 748, 731 cm^{-1} .

[0212] [参考例33]

2-tert-ブチル-5-クロロ-7-メチル-6-(2-メチルチアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-33)

化合物I-31の合成法に従い、2-tert-ブチル-7-メチル-6-(2-メチルチアゾール-4-イル)-5-オキソ-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-32) 142 mg (0.44 mmol) およびオキシ塩化リン (5 ml) から、表題化合物 75 mg (50%) を茶色粉末として得た。

HRMS(EI) m/z : 344.0857 (Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{ClS}$ 344.0862).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.42 (9H, s), 2.41 (3H, s), 2.80 (3H, s), 7.21 (1H, s), 7.54 (1H, s).

IR(ATR): 2229, 1234, 1180, 766 cm^{-1} .

[0213] [実施例10]

(3'S)-2-tert-ブチル-5-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)-7-メチル-6-(2-メチルチアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(# 10)

化合物# 9の合成法に従い、2-tert-ブチル-5-クロロ-7-メチル-6-(2-メチルチアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-33) 72 mg (0.21 mmol)、トリエチルアミン 58 μl (0.42 mmol) および(3S)-(-)-(ジメチルアミノ)ピロリジン 32 μl (0.25 mmol) から表題化合物 87 mg (98%) を白色固体として得た。

MS(EI) m/z : 422 (M^+).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.41 (9H, s), 1.74 (1H, dq, $J = 8.8, 12.2$), 2.01-2.09 (1H, m), 2.20 (6H, s), 2.30 (3H, s), 2.64 (1H, dq, $J = 7.3, 8.8$ Hz), 2.80 (3H, s), 2.87 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 3.02-3.14 (2H, m), 3.23 (1H, dd, $J = 7.3, 8.8$ Hz), 7.05 (1H, s), 7.26 (1H, s).

IR(ATR): 2216, 1604, 1495, 1460, 1340, 1234, 1174 cm^{-1} .

元素分析値: $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{S}$ として

理論値: C, 65.37%; H, 7.16%; N, 19.89%

実測値: C, 65.18%; H, 7.18%; N, 19.84%.

[0214] [参考例34]

2-tert-ブチル-7-メチル-5-オキソ-6-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-34)

化合物I-30の合成法に従い、(4-tert-ブチル-1H-イミダゾール-2-イル)アセトニトリル (I-29) 300 mg (1.84 mmol)、2-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-3-オキソ-ブタン酸エチル 585 mg (2.02 mmol) および酢酸アンモニウム 283 mg (3.68 mmol) から、標記化合物 414 mg (58%) を白色粉末として得た。

HRMS (EI) m/z: 388.1388 (Calcd for $C_{22}H_{20}N_4OS$ 388.1418).

1H -NMR (CDCl₃) δ : 1.34 (9H, s), 2.39 (3H, s), 7.43-7.51 (5H, m), 7.70 (1H, s), 7.91-7.96 (2H, m).

IR (ATR): 3153, 2208, 1645, 1595, 1516, 758, 688 cm⁻¹.

[0215] [参考例35]

2-(tert-ブチル-5-クロロ-7-メチル-6-(2-フェニルチアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-35)

化合物I-31の合成法に従い、2-tert-ブチル-7-メチル-5-オキソ-6-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-34) 400 mg (1.03 mmol) およびオキシ塩化リン (10 ml) から、表題化合物 208 mg (50%) を茶色粉末として得た。

HRMS (EI) m/z: 406.1013 (Calcd for $C_{22}H_{19}N_4ClS$ 406.1019).

1H -NMR (CDCl₃) δ : 1.43 (9H, s), 2.47 (3H, s), 7.37 (1H, s), 7.44-7.50 (3H, m), 7.56 (1H, s), 7.96-8.01 (2H, m).

IR (ATR): 2227, 1606, 1464, 1439, 1238, 983, 764, 685 cm⁻¹.

[0216] [実施例11]

(3'S)-2-tert-ブチル-5-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)-7-メチル-6-(2-フェニルチアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 11)

化合物#9の合成法に従い、2-(tert-ブチル-5-クロロ-7-メチル-6-(2-フェニルチア

ゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-35) 205 mg (0.50 mmol)、トリエチルアミン 141 μ l (1.00 mmol) および (3S)-(-)-(ジメチルアミノ)ピロリジン 77 μ l (0.60 mmol) から表題化合物 188 mg (77%) を茶色粉末として得た。

MS (EI) m/z : 484 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 1.73 (1H, dq, $J = 8.8, 12.0$), 1.96–2.06 (1H, m), 2.15 (6H, s), 2.36 (3H, s), 2.64 (1H, dq, $J = 7.1, 8.8$ Hz), 2.99 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 3.07 (1H, dt, $J = 7.1, 8.8$ Hz), 3.18 (1H, dt, $J = 3.4, 8.8$ Hz), 3.30 (1H, dd, $J = 7.1, 8.8$ Hz), 7.22 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.45–7.49 (3H, m), 7.96–8.01 (2H, m).

IR (ATR): 2218, 1603, 1471, 768, 688 cm^{-1} .

元素分析値: $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{S}$ として

理論値: C, 69.39%; H, 6.65%; N, 17.34%; S, 6.62%

実測値: C, 69.19%; H, 6.616%; N, 17.16%; S, 6.764%.

[0217] [参考例36]

6-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)-2-(tert-ブチル)-7-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-36)

特願2002-022767記載の方法に従い合成した2-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)アセト酢酸メチル 690 mg (2.78 mmol)、2-[4-(tert-ブチル)-1H-イミダゾ-2-イル]アセトニトリル (I-29) 454 mg (2.78 mmol) および酢酸アンモニウム 428 mg (5.56 mmol) の混合物を 150°C にて1時間加熱した。放冷後、水を加えクロロホルムにて抽出した。得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン-酢酸エチル (2:1) の混合溶媒で溶出し、標記化合物 124 mg (12%) を淡灰色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 362 ($M+1$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.38 (9H, s), 2.12 (3H, s), 7.31–7.37 (3H, m), 7.44 (1H, s), 7.58 (1H, s), 8.01 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

[0218] [参考例37]

6-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)-2-(tert-ブチル)-5-クロロ-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-37)

6-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)-2-(tert-ブチル)-7-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-36) 122 mg (0.34 mmol) を塩化ホスホリル (1.20 ml) 中に2時間加熱還流した。放冷後、反応液を減圧下に濃縮し、ジクロロメタンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、飽和食塩水にて洗浄した。得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物を少量のメタノールに溶解し、n-ヘキサン-酢酸エチルにて再結晶精製し、標記化合物 139 mg (quant.) を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 380 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.57 (9H, s), 2.48 (3H, s), 7.31 (1H, s), 7.41 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.60 (1H, s), 7.67 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 7.8 Hz).

[0219] [実施例12]

6-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)-2-(tert-ブチル)-5-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 12)

6-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)-2-(tert-ブチル)-5-クロロ-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-37) 139 mg (0.37 mmol) をジメチルスルホキシド (3.00 ml) に懸濁させ、トリエチルアミン 0.10 ml (0.73 mmol) および (3S)-ジメチルアミノピロリジン 56 μ l (0.44 mmol) を加え、90°C にて23時間加熱攪拌した。室温に戻した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をクロロホルムに溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール (20:1) の混合溶媒で溶出し、標記化合物 26 mg (16%) を淡赤色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 458 (M+1)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.44 (9H, s), 1.50-1.70 (1H, m), 1.87 (1H, m), 2.04 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.21 (3H, d, J = 7.8 Hz), 2.34-2.39 / 2.51-2.55 (1H, m), 2.78-3.21 (4H, m), 7.23-7.45 (5H, m), 7.95 (1H, t, J = 6.6 Hz).

IR (ATR): 2769, 1458 cm⁻¹.

元素分析値: C₂₇ H₃₁ N₅ S • 0.5 H₂ O として

理論値: C, 69.49%; H, 6.91%; N, 15.01%; S, 6.87%

実測値: C, 69.53%; H, 6.73%; N, 14.68%; S, 6.85%.

[0220] [参考例38]

6-(1-ベンゾフラン-3-イル)-2-(tert-ブチル)-7-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロイミダゾ
[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-38)

特願2002-022767記載の方法に従い合成した2-(1-ベンゾフラン-3-イル)アセト酢酸メチル521 mg (2.24 mmol)、2-[4-(tert-ブチル)-1H-イミダゾ-2-イル]アセトニトリル (I-29) 366 mg (2.24 mmol) および酢酸アンモニウム356 mg (4.48 mmol) の混合物を150°Cにて16.5時間加熱した。放冷後、水を加えクロロホルムにて抽出した。得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール(20:1)の混合溶媒で溶出し、標記化合物350 mg (45%)を褐色油状物質として得た。

MS (ESI) m/z : 346 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (9H, s), 2.38 (3H, s), 7.21 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.28-7.33 (2H, m), 7.47 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.65 (1H, s), 11.0 (1H, br).

[0221] [参考例39]

6-(1-ベンゾフラン-3-イル)-2-(tert-ブチル)-5-クロロ-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジ
ン-8-カルボニトリル (I-39)

6-(1-ベンゾフラン-3-イル)-2-(tert-ブチル)-7-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-38) 350 mg (1.01 mmol)を塩化ホスホリル(3.50 ml)中に1.5時間加熱還流した。放冷後、反応液を減圧下に濃縮し、クロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、飽和食塩水にて洗浄した。得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン-酢酸エチル(2:1)の混合溶媒で溶出し、標記化合物192 mg (52%)を褐色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 364 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (9H, s), 2.44 (3H, s), 7.23-7.43 (3H, m), 7.57 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.68 (1H, s).

[0222] [実施例13]

6-(1-ベンゾフラン-3-イル)-2-(tert-ブチル)-5-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン]-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 13)

6-(1-ベンゾフラン-3-イル)-2-(tert-ブチル)-5-クロロ-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-39) 190 mg (0.52 mmol) をジメチルスルホキシド (4.00 ml) に懸濁させ、トリエチルアミン 0.14 ml (1.04 mmol) および (3S)-ジメチルアミノピロリジン 79 μ l (0.63 mmol) を加え、90°C にて 4 時間加熱撹拌した。室温に戻した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をクロロホルムに溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール (20:1) の混合溶媒で溶出し、ジエチルエーテルにて再結晶精製して、標記化合物 104 mg (45%) を淡灰色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 442 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (9H, s), 1.59–1.68 (1H, m), 1.91–1.99 (1H, m), 2.05 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.29, 2.31 (3H, s each), 2.35–2.44, 2.58–2.62 (1H, m each), 2.90–3.3 (4H, m), 7.24–7.29 (2H, m), 7.31, 7.32 (1H, s each), 7.37–7.42 (1H, m), 7.50, 7.56 (1H, s each), 7.60 (1H, t, J = 7.3 Hz).

IR (ATR): 2220, 1454 cm⁻¹.

元素分析値: C₂₇H₃₁N₅O として

理論値: C, 73.44%; H, 7.08%; N, 15.86%

実測値: C, 73.10%; H, 7.07%; N, 15.72%.

[0223] [参考例40]

2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)酢酸メチル (I-40)

2-(1-メチル-3-インドール)酢酸 5.00 g (26.43 mmol) をベンゼン (75 ml) およびメタノール (25 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下にトリメチルシリルジアゾメタン 15.90 ml (31.71 mmol, 2.0M n-ヘキサン溶液) を加え、室温にて 14 時間撹拌した。反応液を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン-酢酸エチル (5:1) の混合溶媒にて溶出し、標記化合物 5.68 g (quant.) を黄色透

明油状物質として得た。

MS (ESI) m/z : 204 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.69 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.77 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.12 (1H, dt, $J = 0.9, 8.0$ Hz), 7.22 (1H, dt, $J = 0.9, 8.0$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 0.7, 8.3$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 0.7, 7.8$ Hz).

[0224] [参考例41]

メチル2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-3-オキソブタノエイト(I-41)

n-ブチルリチウム8.90 ml (1.57M n-ヘキサン溶液)をテトラヒドロフラン(60 ml)に溶解させ、-20℃にてジイソプロピルアミン1.97 ml (14.02 mmol)を滴下した。同温にて15分間攪拌した後、反応液を-40℃に冷却し2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)酢酸メチル(I-40) 3.00 g (14.76 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(15 ml)を加え、同温にて1時間攪拌した。さらに無水酢酸0.49 ml (5.17 mmol)を滴下し、室温に昇温しながら16時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄した。得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(5:1)の混合溶媒で溶出し、標記化合物477 mg (無水酢酸に対して38%)をケト-エノール混合物・赤色油状物質として得た。

MS (ESI) m/z : 246 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.90 (3H, s), 2.20 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.98 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.10-7.18 (2H, m), 7.24-7.39 (6H, m), 7.57 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 13.26 (1H, s).

[0225] [参考例42]

2-(tert-ブチル)-7-メチル-6-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-5-オキソ-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-42)

2-[4-(tert-ブチル)-1H-イミダゾ-2-イル]アセトニトリル(I-29) 316 mg (1.94 mmol)、メチル 2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-3-オキソブタノエイト(I-41) 475 mg (1.94 mmol) および酢酸アンモニウム308 mg (3.87 mmol)の混合物を150℃にて6時間加熱した。放冷後、水を加えクロロホルムにて抽出した。得られた有機相を無水硫酸ナトリ

ウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をアセトニトリルにて再結晶精製し、標記化合物255 mg (37%)を淡褐色非晶質固体として得た。

MS (ESI) m/z : 359 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.38 (9H, s), 2.21 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.98 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.15 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.25 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 13.07 (1H, s).

[0226] [参考例43]

2-(tert-ブチル)-5-クロロ-7-メチル-6-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)イミダゾ
[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-43)

2-(tert-ブチル)-7-メチル-6-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-5-オキシ-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-42) 250 mg (0.70 mmol)を塩化ホスホリル (2.50 ml) 中に2.5時間加熱還流した。放冷後、得られた反応液を氷水 (10 ml) に注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた粗結晶をろ取した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル (4:1) の混合溶媒で溶出し、粗結晶とあわせてジエチルエーテル-酢酸エチルにて再結晶精製し、標記化合物170 mg (65%)を黄色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 377 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (9H, s), 2.42 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.07 (1H, s), 7.13-7.22 (2H, m), 7.32 (1H, dt, J = 1.5, 6.6 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.56 (1H, s).

[0227] [実施例14]

2-(tert-ブチル)-5-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジニル]-7-メチル-6-(1-メチル-1H-
インドール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 14)

2-(tert-ブチル)-5-クロロ-7-メチル-6-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-43) 168 mg (0.45 mmol)をジメチルスルホキシド (3.40 ml) に懸濁させ、トリエチルアミン0.14 ml (0.89 mmol) および (3S)-ジメチルアミノピロリジン68 μ l (0.54 mmol)を加え、90°Cにて2時間加熱攪拌した。室温に戻した後、

溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をクロロホルムに溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール(30:1)の混合溶媒で溶出し、クロロホルム-n-ヘキサン-酢酸エチルにて再結晶精製し、標記化合物 78 mg (38%)を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 455 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (9H, s), 1.51-1.65 (1H, m), 1.83-1.90 (0.5H, m), 2.02, 2.03 (6H, s each), 2.25, 2.27 (3H, s each), 2.31-2.35 (0.5H, m), 2.49-2.52 (0.5H, m), 2.79-3.91 (4H, m), 6.85, 6.91 (1H, s each), 7.11-7.25 (1H, m), 7.26-7.31 (1H, m), 7.40 (1H, t, $J = 7.6$ Hz).

IR (ATR): 2220, 1460, 746 cm⁻¹.

元素分析値: C₂₈H₃₄N₆•0.25H₂Oとして

理論値: C, 73.25%; H, 7.57%; N, 18.30%

実測値: C, 73.28%; H, 7.51%; N, 18.04%.

[0228] [参考例44]

2-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸 (I-44)

4-ブロモメチル-7-メトキシクマリン 5.00 g (18.58 mmol) を1規定水酸化ナトリウム水溶液に懸濁させ、6時間加熱還流した。反応液を氷冷して1規定塩酸水溶液にて中和し、クロロホルムにて抽出した。得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、標記化合物 3.78 g (99%) を淡褐色固体の粗体として得、そのまま次反応に付した。

[0229] [参考例45]

2-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル (I-45)

メタノール (70 ml) 中に -40℃ にて塩化チオニル 3.97 ml (55.11 mmol) を滴下し、同温にて30分間攪拌した。2-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸 (I-44) 3.78 g (18.37 mmol) のメタノール溶液 (30 ml) を滴下し、室温にて7時間攪拌した。反応液を減圧下に留去して、酢酸エチルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄した。得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒

を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。
n-ヘキサン-酢酸エチル(4:1)の混合溶媒にて溶出し、標記化合物3.89 g(96%)を白色固体として得、そのまま次反応に付した。

[0230] [参考例46]

メチル2-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-オキソブタノエイト(I-46)

n-ブチルリチウム10.70 ml(16.81 mmol, 1.57M n-ヘキサン溶液)をテトラヒドロフラン(60 ml)に溶解させ、-20℃にてジイソプロピルアミン2.36 ml(16.81 mmol)を滴下した。同温にて15分間攪拌した後、反応液を-40℃に冷却し2-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル(I-45)3.89 g(17.69 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(20 ml)を加え、同温にて1時間攪拌した。さらに無水酢酸1.59 ml(16.81 mmol)を滴下し、室温に昇温しながら19時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄した。得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(10:1)の混合溶媒で溶出し、標記化合物731 mg(無水酢酸に対して16%)をケト-エノール混合物・淡黄色透明油状物質として得た。

MS(ESI)m/z: 263(M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.95, 2.23(3H, s each), 3.68, 3.79(3H, s each), 3.85, 3.86(3H, s each), 4.83(0.2H, s), 6.87-6.92(1H, m), 7.02-7.04(1H, m), 7.23(1H, d, J = 8.5 Hz), 7.38(0.8H, s), 7.40(0.2H, d, J = 8.5 Hz), 7.71(0.2H, s), 13.25(0.6H, s).

[0231] [参考例47]

2-(tert-ブチル)-6-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)-7-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-47)

2-[4-(tert-ブチル)-1H-イミダゾ-2-イル]アセトニトリル(I-29)451 mg(2.76 mmol)、メチル 2-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)-3-オキソブタノエイト(I-46)725 mg(2.76 mmol)および酢酸アンモニウム439 mg(5.53 mmol)の混合物を150℃にて11時間加熱した。放冷後、水を加えクロロホルムにて抽出した。得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル(3:1)の混合溶媒で溶出し、標記化合物300 mg(29%)を褐色固体として得た。

MS(ESI)*m/z*: 376(*M*+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.42(9H, s), 2.38(3H, s), 3.86(3H, s), 6.85(1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.06(1H, s), 7.18(1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.47(1H, s), 7.56(1H, s), 11.01(1H, s).

- [0232] 1, 6-β-グルカン合成阻害という作用メカニズムに基づく抗真菌作用を広スペクトルで、かつ特異的または選択的に発現し得るような化合物を提供し、このような化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を含有する抗真菌剤を提供する。

[参考例48]

2-(tert-ブチル)-5-クロロ-6-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)-7-メチルイミダゾ
[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-48)

2-(tert-ブチル)-6-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)-7-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-47) 300 mg(0.80 mmol)を塩化ホスホリル(3 ml)中に3時間加熱還流した。放冷後、溶媒を減圧下留去し、酢酸エチルで希釈して、飽和炭酸水素ナトリウム溶液にて中和し、飽和食塩水にて洗浄した。得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた粗結晶を*n*-ヘキサン-酢酸エチルにて再結晶精製し、標記化合物241 mg(77%)を淡褐色固体として得た。

MS(ESI)*m/z*: 394(*M*+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.44(9H, s), 2.45(3H, s), 3.89(3H, s), 6.92(1H, dd, *J* = 2.2, 8.8 Hz), 7.09(1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.13(1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.57(1H, s), 7.58(1H, s).

- [0233] [実施例15]

2-(tert-ブチル)-5-[(3*S*)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジニル]-6-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(# 15)

2-(tert-ブチル)-5-クロロ-6-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-48) 235 mg(0.60 mmol)をジメチルスルホキシド(

4.70 ml)に懸濁させ、トリエチルアミン0.17 ml (1.19 mmol) および(3S)-ジメチルアミノピロリジン91 μ l (0.72 mmol)を加え、90℃にて2時間加熱攪拌した。室温に戻した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をクロロホルムに溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をn-ヘキサン-酢酸エチルにて再結晶精製し、標記化合物163 mg (57%)を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z: 472 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.43 (9H, s), 1.72 (1H, m), 1.95–1.99 (1H, m), 2.10, 2.14 (6H, s each), 2.29, 2.31 (3H, s each), 2.44–2.50, 2.62–2.66 (1H, m each), 2.97–3.33 (4H, m), 3.88 (3H, s each), 6.90–6.92 (1H, m), 7.07–7.13 (2H, m), 7.31 (0.8H, d, J = 4.2 Hz), 7.40, 7.46 (1H, s each), 7.56 (0.2H, d, J = 5.4 Hz).

IR (ATR): 2222, 1228 cm⁻¹.

元素分析値: C₂₈ H₃₃ N₅ O₂ • 0.5 H₂Oとして

理論値: C, 69.98%; H, 7.13%; N, 14.57%

実測値: C, 69.89%; H, 6.91%; N, 14.25%.

[0234] [実施例16]

2-(tert-ブチル)-7-メチル-6-フェニル-5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 16)

2-(tert-ブチル)-5-クロロ-7-メチル-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-31) 300 mg (0.93 mmol)をジメチルスルホキシド (3 ml)に懸濁させ、トリエチルアミン0.34 ml (2.41 mmol) およびピペラジン104 mg (1.20 mmol)を加え、90℃にて20時間加熱攪拌した。室温に戻した後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄した。得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、酢酸エチル-n-ヘキサンの混合溶媒にて再結晶精製して、標記化合物30 mg (9%)を赤色固体として得た。

MS (FAB) m/z: 374 (M+1)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.38 (9H, s), 2.17 (3H, s), 2.71 (4H, br s), 3.10 (4H, br s), 7.29 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.44 (1H, s), 7.46–7.53 (3H, m).

IR(ATR): 2224, 1604, 1485, 1442 cm^{-1} .

元素分析値: $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 72.22%; H, 7.38%; N, 18.31%

実測値: C, 71.91%; H, 7.24%; N, 17.83%.

[0235] [参考例49]

2-アセチルヘキサン酸 ベンジルエステル(I-49)

窒素雰囲気下、アセト酢酸15.0 g(78.0 mmol)のテトラヒドロフラン(80 ml)溶液に氷冷下、水素化ナトリウム1.56 g(39.0 mmol)を加え同温度で30分間攪拌後、1-ヨードブタン3.40 ml(30.0 mmol)を加え、15時間加熱還流した。放冷後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(30:1 v/v)溶出部より標記化合物6.40 g(86%)を無色油状物として得た。

MS(FAB)m/z: 249(M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.87(3H, t, J = 6.9 Hz), 1.19-1.36(4H, m), 1.79-1.93(2H, m), 2.17(3H, s), 3.44(1H, t, J = 7.5 Hz), 5.17(2H, s), 7.26-7.40(5H, m).

[0236] [参考例50]

2-アセチルヘキサン酸 N'-ベンゾイルヒドラジド(I-50)

2-アセチルヘキサン酸 ベンジルエステル(I-49)3.70 g(2.89 mmol)、オルトギ酸トリメチル3.30 ml(30.0 mmol)およびトシル酸一水和物0.14g(0.75 mmol)の混合物を35℃にて21時間攪拌した。減圧濃縮後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(50:1 v/v)溶出部より2-(1,1-ジメトキシエチル)-ヘキサン酸 ベンジルエステルを淡黄色結晶として得た(4.0 g、副生成物を含む)。得られた結晶の3.5 gをメタノール(20 ml)に溶解し、5%パラジウム炭素触媒600 mgを加え、窒素雰囲気下、2時間攪拌した。触媒をろ去後、減圧下溶媒を留去し、粗製の2-(1,1-ジメトキシエチル)-ヘキサン酸を得た(2.4 g、副生成物を含む)。この混合物(2.3 g)をジクロロメタン(35 ml)に溶解し、氷冷下ベンズヒドラジド2.60 g(19.0 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩3.20 g(16.5

mmol) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール2.0 g (15.0 mmol)を加えた後、室温にて19時間攪拌した。1規定塩酸を加えた後、30分間攪拌し析出した結晶をろ去した。ろ液を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、有機層を分取し硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(100:1 v/v)溶出部より標記化合物1.50 g (42%、2-アセチルヘキサン酸 ベンジルエステルからの通算収率)を無色結晶として得た。

MS (FAB) m/z : 277 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.85 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.20-1.37 (4H, m), 1.88 (2H, dd, J = 7.5, 14.7 Hz), 2.24 (3H, s), 3.57 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.38 (2H, m), 7.51 (1H, m), 7.80 (2H, m), 9.86 (1H, d, J = 5.4 Hz), 10.09 (1H, d, J = 5.4 Hz).

[0237] [参考例51-1]

6-n-ブチル-7-メチル-5-オキソ-2-フェニル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-51)

合成例 1

2-アセチルヘキサン酸 N'-ベンゾイルヒドラジド (I-50) 830 mg (3.00 mmol) のメタノール (5 ml) 懸濁液にマロノニトリル 200 mg (3.00 mmol) 及びナトリウムメトキシド 170 mg (3.00 mmol) を加え8時間加熱還流した。反応液を氷水に注ぎ酢酸 0.17 ml (3.00 mmol) を加え数分間攪拌した後、結晶をろ取し乾燥した。次いでこの生成物を酢酸 (3.00 ml) 中、4時間加熱還流した。放冷後、同量の水で希釈し、結晶をろ取後乾燥して標記化合物 754 mg (82%) を無色結晶として得た。

MS (FAB) m/z : 307 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.89 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.28-1.41 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.54 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.60 (3H, m), 8.15 (2H, m).

[0238] [参考例52]

メチル ベンズイミデート 塩酸塩 (I-52)

ベンゾニトリル 200 ml (1.96 mol) のメタノール (95.2 ml, 2.36 mol) 溶液に、氷冷下4規定塩酸ジオキサン溶液 734 ml (2.94 mol) を加え、室温にて5時間攪拌後反応液を減圧下濃縮した。得られた残留物にエーテル (500 ml) を加え析出した結晶をろ取、

乾燥して標記化合物107 g (32%)を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.58 (3H, s), 7.58 (2H, m), 7.72 (1H, m), 8.41 (2H, m).

[0239] [参考例53]

5-シアノメチル-3-フェニル-1H-[1,2,4]トリアゾール (I-53)

水酸化ナトリウム1.40 g (33.3 mmol)をメタノール (60 ml)に溶解し氷冷した。そこにメチル ベンズイミデート 塩酸 (I-52) 5.70 g (33.2 mmol) およびシアノアセトヒドラジド 3.39 g (34.2 mmol)を加え2時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物に飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残留物をエーテルで洗浄し、ろ取、乾燥して標記化合物4.93 g (81%)を淡黄色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 185 (M+1)⁺.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$: 4.22 (2H, s), 7.50 (3H, m), 7.97 (2H, m).

[0240] [参考例51-2]

6-n-ブチル-7-メチル-5-オキソ-2-フェニル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-51)

合成例 2

5-シアノメチル-3-フェニル-1H-[1,2,4]トリアゾール (I-53) 1.00 g (5.43 mmol)、2-アセチルヘキサン酸エチルエステル1.06 g (5.70 mmol) および酢酸アンモニウム879 mg (11.4 mmol)の混合物を150°Cにて1時間加熱した。冷却後、水を加え析出した結晶をろ取し、さらにアセトニトリルで洗浄した。これをろ取、乾燥して標記化合物1.13 g (68%)を無色固体として得た。機器データは合成例 1 にて得られた標品のそれらと一致した。

[0241] [参考例51-3]

6-n-ブチル-7-メチル-5-オキソ-2-フェニル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-51)

合成例 3

5-シアノメチル-3-フェニル-1H-[1,2,4]トリアゾール (I-53) 2.12 g (12.0 mmol)と2-アセチルヘキサン酸エチルエステル4.47 g (24.0 mmol)の混合物を75°Cにて10分間攪

拌した後、ナトリウムメトキシドの30%メタノール溶液2.4 g (13.2 mmol)を加え115°Cにて6時間攪拌した(この際、メタノールは留去し反応混合物は徐々に固化した)。冷後、水(6 ml)および濃塩酸(2.4 ml)を加えた後、10分間加熱還流した。放冷後、析出した結晶をろ取り、アセトニトリルで洗浄後乾燥して標記化合物2.11 g (57%)を茶色固体として得た。機器データは合成例 1 にて得られた標品のそれらと一致した。

[0242] [参考例54]

6-n-ブチル-5-クロロ-7-メチル-2-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-54)

6-n-ブチル-7-メチル-5-オキソ-2-フェニル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-51) 1.00 g (3.26 mmol)を塩化ホスホリル(5 ml)中2時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去し、得られた残留物に氷水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して標記化合物1.01 g (95%)を淡黄色固体として得た。

MS(FAB)m/z: 325 (M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.01 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.54 (4H, m), 2.74 (3H, s), 2.89 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.50 (3H, m), 8.36 (2H, m).

[0243] [実施例17]

6-n-ブチル-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-2-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル(# 17)

6-n-ブチル-5-クロロ-8-シアノ-7-メチル-2-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(I-54) 500 mg (1.54 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)懸濁液に(3S)-ジメチルアミノピロリジン215 μl (1.69 mmol)およびトリエチルアミン429 μl (3.08 mmol)を加え80-90°Cにて6.5時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(98.5:1.5 v/v)溶出部より標記化合物569 mg (92%)を淡黄色結晶として得た。

MS(FAB)m/z: 403 (M+1)⁺.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.99 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.48 (4H, m), 2.11 (1H, m), 2.33 (1H, m), 2.36 (6H, s), 2.67 (3H, m), 2.78 (2H, m), 3.17 (1H, quint, $J = 8.0$ Hz), 3.49–3.61 (2H, m), 3.71–3.87 (2H, m), 7.48 (3H, m), 8.33 (2H, m).

IR(ATR): 2224, 1620, 1537, 1504, 1475, 1441, 1342 cm^{-1} .

元素分析値: $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_6$ として

理論値: C, 71.61%; H, 7.51%; N, 20.88%

実測値: C, 71.39%; H, 7.53%; N, 20.92%.

[0244] <参考例55～66、68、71、74、76～125、実施例18～41>

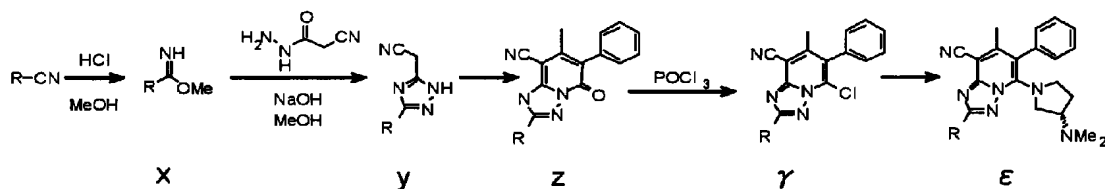
[0245] [表1]

| 置換基R基 | x | y | z | γ | ϵ |
|---|------|------|-------|----------|------------|
| Ph | | I-53 | I-93 | I-109 | #18 |
| Me | I-55 | I-77 | I-94 | I-110 | #19 |
| Et | I-56 | I-78 | I-95 | I-111 | #20 |
| Cyclopropyl | I-57 | I-79 | I-96 | I-112 | #21 |
| i-Pr | I-58 | I-80 | I-97 | I-113 | #22 |
| n-Bu | I-59 | I-81 | I-98 | I-114 | #23 |
| i-Bu | I-60 | I-82 | I-99 | I-115 | #24 |
| t-Bu | I-61 | I-83 | I-100 | I-116 | #25 |
| 2-pyridyl | I-62 | I-84 | | | |
| 3-pyridyl | I-63 | I-85 | I-101 | I-117 | #26 |
| 4-pyridyl | I-64 | I-86 | I-102 | I-118 | #27 |
| MeOCH ₂ | I-65 | I-87 | I-103 | I-119 | #28 |
| C(Me) ₂ OH | I-66 | I-88 | I-104 | I-120 | #33 |
| CH ₂ CH ₂ OBn (I-67) | I-68 | I-89 | I-105 | I-121 | #34 |
| CH ₂ CH ₂ Cl | | | | I-122 | #36 |
| C(Me) ₂ COOEtとC(Me) ₂ COOMe の混合物 (I-69) | I-71 | I-90 | I-106 | I-123 | #37 |
| C(Me) ₂ CH ₂ OBn (I-73) | I-74 | I-91 | I-107 | I-124 | #39 |
| C(Me) ₂ CH ₂ OCH ₂ (p-F-Ph) (I-75) | I-76 | I-92 | I-108 | I-125 | #41 |

[0246] 上記表1中、Phはフェニル基、
 Meはメチル基、
 Etはエチル基、
 Prはプロピル基、
 Buはブチル基、
 Bnはベンジル基を表す。

また上表1において、x、y、z、 γ 及び ϵ は次の化学式に示されるものである。

[0247] [化37]



[0248] [参考例55]

エチル アセトイミデート 塩酸塩 (I-55)

アセトニトリル30.0 ml (0.574 mol) のエタノール40.0 ml (0.689 mol) 溶液に氷冷下4規定塩酸ジオキサン溶液215 ml (0.86 mol) を加え、室温にて4.5時間攪拌後反応液を減圧下濃縮した。得られた残留物にエーテル(200 ml)を加え析出した結晶をろ取、乾燥して標記化合物40.6 g (57%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.31 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.34 (3H, s), 4.39 (2H, q, $J = 7.1$ Hz).

[0249] [参考例56]

プロピオンイミド酸メチル 塩酸塩 (I-56)

プロピオニトリル25.0 ml (0.328 mol) のメタノール(130 ml) 溶液に -10°C にて塩化水素ガスを吹き込みながら5時間攪拌後反応液を減圧下濃縮した。得られた残留物にエーテルを加え析出した結晶をろ取、乾燥して標記化合物41.7 g (100%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.26 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 4.16 (3H, s).

[0250] [参考例57]

シクロプロパンイミド酸メチル 塩酸塩 (I-57)

シクロプロピルシアニド25.0 ml (0.329 mol) のメタノール(130 ml) 溶液に -10°C にて塩化水素ガスを吹き込みながら5時間攪拌後反応液を減圧下濃縮した。得られた残留物にエーテルを加え析出した結晶をろ取、乾燥して標記化合物43.2 g (97%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.20–1.32 (4H, m), 2.46 (1H, m), 4.24 (1H, m), 11.35 (1H, brs), 12.48 (1H, brs).

[0251] [参考例58]

イソブチルイミド酸メチル 塩酸塩 (I-58)

イソブチロニトリル 27.0 ml (0.30 mol) のメタノール 15.0 ml (0.36 mol) 溶液に氷冷下4規定塩酸ジオキサン溶液 113 ml (0.45 mol) を加え、室温にて5時間攪拌後反応液を減圧下濃縮した。得られた残留物にエーテルを加え析出した結晶をろ取、乾燥して標記化合物 25.8 g (63%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 1.29 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.94 (1H, sep, $J = 6.9$ Hz), 4.16 (3H, s).

[0252] [参考例59]

ペンタンイミド酸メチル 塩酸塩 (I-59)

バレロニトリル 30.0 ml (0.287 mol) のメタノール 13.9 ml (0.344 mol) 溶液に氷冷下4規定塩酸ジオキサン溶液 108 ml (0.431 mol) を加え、室温にて5.5時間攪拌後反応液を減圧下濃縮した。得られた残留物にエーテル (200 ml) を加え析出した結晶をろ取、乾燥して標記化合物 26.0 g (60%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$: 0.86 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.29 (1H, sex, $J = 7.5$ Hz), 1.57 (2H, quint, $J = 7.5$ Hz), 2.62 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 4.06 (3H, s), 11.6 (2H, brs).

[0253] [参考例60]

3-メチルブチルイミド酸メチル 塩酸塩 (I-60)

イソバレロニトリル 25.0 ml (0.24 mol) のメタノール 12.0 ml (0.29 mol) 溶液に氷冷下4規定塩酸ジオキサン溶液 90 ml (0.36 mol) を加え、室温にて5時間攪拌後反応液を減圧下濃縮した。得られた残留物にエーテルを加え析出した結晶をろ取、乾燥して標記化合物 10.8 g (30%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 1.02 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.13 (1H, m), 2.53 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.16 (3H, s).

[0254] [参考例61]

2,2-ジメチルプロピオンイミド酸メチル 塩酸塩 (I-61)

トリメチルアセトニトリル30.0 ml (0.271 mol) のメタノール13.2 ml (0.326 mol) 溶液に氷冷下4規定塩酸ジオキサン溶液102 ml (0.407 mol) を加え、室温にて7.5時間攪拌後反応液を減圧下濃縮した。得られた残留物にエーテル (100 ml) およびn-ヘキサン (50 ml) を加え析出した結晶をろ取、乾燥して標記化合物8.06 g (20%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.25 (9H, s), 4.10 (3H, s), 11.2 (2H, brs).

[0255] [参考例62]

ピリジン-2-イミド酸エチル 二塩酸塩 (I-62)

2-シアノピリジン20.5 g (0.197 mol) のエタノール (16 ml) とジクロロメタン (200 ml) の混合溶液に氷冷下塩化水素ガスを1時間吹き込んだ後、室温にて一夜攪拌した (結晶が析出)。反応懸濁液に窒素ガスを1時間吹き込んだ後、結晶をエーテルで洗浄後ろ取、乾燥して標記化合物40.4 g (92%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 1.64 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.72 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.74–7.84 (1H, m), 8.07–8.17 (1H, m), 8.19–8.31 (1H, m), 8.81–8.86 (1H, m).

[0256] [参考例63]

ニコチンイミド酸エチル 二塩酸塩 (I-63)

3-シアノピリジン20.0 g (0.192 mol) のエタノール (16 ml) とジクロロメタン (200 ml) の混合溶液に氷冷下塩化水素ガスを1時間吹き込んだ後、室温にて一夜攪拌した (結晶が析出)。反応懸濁液に窒素ガスを1時間吹き込んだ後、結晶をエーテルで洗浄後ろ取、乾燥して標記化合物41.4 g (97%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 1.17 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.60 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 8.17–8.38 (1H, m), 8.96–9.24 (2H, m), 9.30–9.52 (1H, m).

[0257] [参考例64]

イソニコチンイミド酸エチル 二塩酸塩 (I-64)

4-シアノピリジン20.0 g (0.192 mol) のエタノール (16 ml) とジクロロメタン (200 ml) の混合溶液に氷冷下塩化水素ガスを1時間吹き込んだ後、室温にて一夜攪拌した (結晶が析出)。反応懸濁液に窒素ガスを1時間吹き込んだ後、結晶をエーテルで洗浄後ろ取、乾燥して標記化合物42.9 g (100%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 1.08 (3H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 3.51 (2H, q, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 8.42–8.51 (2H, m), 8.97–9.02 (1H, m), 9.08–9.15 (1H, m).

[0258] [参考例65]

2-メトキシアセトイミド酸メチル 塩酸塩 (I-65)

メトキシアセトニトリル 10.0 ml (0.134 mol) のメタノール (100 ml) 溶液に -10°C にて塩化水素ガスを1時間吹き込んだ (内温は -5°C 以下) 後、その後1時間かけて内温 5°C まで昇温した後さらに2.5時間撹拌した。反応液を濃縮後、得られた残留物にエーテル (100 ml) を加え析出した結晶をろ取、乾燥して標記化合物 17.6 g (94%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 3.34 (3H, s), 3.51 (3H, s), 4.39 (2H, s).

[0259] [参考例66]

2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオンイミド酸メチル 塩酸塩 (I-66)

シアノヒドリン 5.2 ml (97%, 57.0 mmol) のメタノール (150 ml) 溶液に内温を 3°C 以下に維持しながら塩化水素ガスを4時間吹き込みながら撹拌した。反応液を濃縮 (約 50 ml まで) 後、得られた残留物にエーテル (300 ml) を加え析出した結晶をろ取、乾燥して標記化合物 8.12 g (93%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 1.49 (6H, s), 4.12 (3H, s).

[0260] [参考例67]

3-ベンジルオキシプロピオニトリル (I-67)

水素化ナトリウム 12.3 g (0.308 mol) をテトラヒドロフラン (200 ml) に懸濁し、内温を 0°C 以下に維持しながら3-ヒドロキシプロピオニトリル 20.0 ml (0.293 mol) を滴下し同温にて10分間撹拌した。次いでベンジルブロミド 36.6 mol (0.308 mol) を滴下した後、 N,N -ジメチルホルムアミド (40 ml) を発熱に注意しながら滴下した。 0°C にて2時間撹拌後反応液を濃縮し得られた残留物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注いだ。クロロホルムで抽出し有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、 n -ヘキサン-酢酸エチル (5:1 v/v) 溶出部より標記化合物 33.0 g (70%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.62 (2H, t, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 3.68 (2H, t, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 4.58 (2H, s)

, 7.25–7.37 (5H, m).

[0261] [参考例68]

3-ベンジルオキシプロピオニイミド酸メチル 塩酸塩 (I-68)

3-ベンジルオキシプロピオニトリル (I-67) 20.0 g (0.124 mol) のメタノール (120 ml) 溶液に内温を -5°C 以下に維持しながら塩化水素ガスを6時間吹き込んだ後、その後1.5時間かけて内温 5°C まで昇温した。反応液を濃縮後、得られた残留物にエーテル (150 ml) を加え析出した結晶をろ取、乾燥して標記化合物 25.0 g (88%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.05 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.83 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.28 (3H, s), 4.54 (2H, s), 7.26–7.37 (5H, m), 11.7 (1H, brs), 12.5 (1H, brs).

[0262] [参考例69]

シアノジメチル酢酸エチルエステルとシアノジメチル酢酸メチルエステルの混合物 (I-69)

シアノ酢酸エチル 11.3 g (0.10 mol) のN,N-ジメチルホルムアミド (250 ml) 溶液に氷冷下水素化ナトリウム 8.8 g (0.22 mol) を加え同温にて30分間撹拌した。よう化メチル 15.6 ml (0.25 mol) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液を45分かけて滴下した後、室温にて71時間撹拌した。飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (5:1 v/v) 溶出部より標記化合物 8.27 g を無色油状物として得た。これはそのまま次の反応に用いた。

[0263] [参考例70]

シアノジメチル酢酸エチルエステル (I-70)

シアノ酢酸エチル 56.6 g (0.50 mol) のジメチルスルホキシド (200 ml) 溶液に炭酸カリウム 242 g (1.75 mol) を加え、氷冷下よう化メチル 109 ml (1.75 mol) を1時間かけて滴下した後、室温にてさらに2時間撹拌した。反応液をろ過し、ろ液に飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (9:1 v/v) 溶出部より標記化合物 57.6 g (82%) を無色油状物とし

て得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.33 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.61 (6H, s), 4.27 (2H, q, $J = 7.2$ Hz).

[0264] [参考例71]

2-エトキシカルボニドイル-2-メチルプロピオン酸エチルエステル塩酸塩と2-エトキシカルボニドイル-2-メチルプロピオン酸メチルエステル塩酸塩の混合物(I-71)

シアノジメチル酢酸エチルエステルとシアノジメチル酢酸メチルエステルの混合物(I-69) 8.00 gのエタノール(50 ml)溶液に -10°C にて塩化水素ガスを吹き込みながら6時間攪拌した。反応液を濃縮後、得られた残留物にエーテルを加え30分間攪拌後析出した結晶をろ取、乾燥して標記化合物8.2 gを無色固体として得た。これはそのまま次の反応に用いた。

[0265] [参考例72]

3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピオニトリル(I-72)

窒素雰囲気下、水素化ホウ素リチウム4.8 g(0.22 mol)のテトラヒドロフラン(500 ml)溶液にシアノジメチル酢酸エチルエステル(I-70) 28.2 g(0.20 mol)のテトラヒドロフラン(200 ml)溶液を30分間かけて滴下した後、室温にて一夜攪拌した。反応液に6規定塩酸を加え分液し、水層を酢酸エチルで抽出し、先の有機層と合せて飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残留物にエーテルを加え、不溶物をろ去しろ液の溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、 n -ヘキサン-酢酸エチル(2:1 v/v)溶出部より標記化合物12.5 g(63%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.36 (6H, s), 2.26 (1H, brs), 3.58 (2H, s).

[0266] [参考例73]

3-ベンジルオキシ-2,2-ジメチルプロピオニトリル(I-73)

3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピオニトリル(I-72) 10.9 g(0.11 mol)のテトラヒドロフラン(330 ml)溶液に N,N -ジメチルホルムアミド(55 ml)を加え、氷冷下水素化ナトリウム5.3 g(0.132 mol)を加え室温にて30分間攪拌した。再び氷冷し、ベンジルブロミド19.6 ml(0.165 mol)およびテトラ n -ブチルアンモニウムヨード4.1 g(11.0 mmol)を加

えた後、室温まで昇温させながら一夜撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(9:1 v/v)溶出部より標記化合物20.0 g(96%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.36(6H, s), 3.38(2H, s), 4.62(2H, s), 7.29-7.37(5H, m).

[0267] [参考例74]

3-ベンジルオキシ-2,2-ジメチルプロピオンイミド酸メチル 塩酸塩(I-74)

3-ベンジルオキシ-2,2-ジメチルプロピオニトリル(I-73) 18.9 g(0.10 mol)のジクロロメタン(200 ml)溶液にメタノール8.1 ml(0.20 mol)を加え、-5°Cまで冷却後塩化水素ガスを1時間吹き込んだ。0°Cにて一夜撹拌後、反応液を濃縮し得られた残留物にエーテル(150 ml)を加え30分間撹拌した。析出した結晶をろ取、乾燥して標記化合物15.2 g(59%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.38(6H, s), 3.63(2H, s), 4.33(3H, s), 4.55(2H, s), 7.27-7.37(5H, m).

[0268] [参考例75]

3-(4-フルオロベンジルオキシ)-2,2-ジメチルプロピオニトリル(I-75)

3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピオニトリル(I-72) 2.0 g(20.0 mmol)のテトラヒドロフラン(60 ml)溶液にN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)を加え、氷冷下水素化ナトリウム1.0 g(24.0 mmol)を加え30分間撹拌した。氷冷下、1-ブロモメチル-4-フルオロベンゼン3.90 ml(24.0 mmol)およびテトラn-ブチルアンモニウムヨージド700 mg(2.00 mmol)を加えた後、室温まで昇温させながら一夜撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(15:1 v/v)溶出部より標記化合物2.1 g(50%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.36(6H, s), 3.38(2H, s), 4.57(2H, s), 7.04(2H, m), 7.32(2H, m).

[0269] [参考例76]

3-(4-フルオロフェニル)-2,2-ジメチルプロピオンイミド酸メチル 塩酸塩 (I-76)

3-(4-フルオロベンジルオキシ)-2,2-ジメチルプロピオニトリル (I-75) 1.90 g (9.20 mmol) のジクロロメタン (20 ml) 溶液にメタノール 0.8 ml (20 mmol) を加え、 -10°C まで冷却後塩化水素ガスを1.5時間吹き込んだ。 0°C にて一夜攪拌後、反応液を濃縮し得られた残留物にエーテル (150 ml) を加え30分間攪拌した。析出した結晶をろ取、乾燥して標記化合物 1.10 g (42%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.19 (6H, s), 3.62 (2H, s), 4.33 (3H, s), 4.52 (2H, s), 7.03 (2H, m), 7.28 (2H, m).

[0270] [参考例77]

5-シアノメチル-3-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール (I-77)

水酸化ナトリウム 3.39 g (95%, 34.2 mmol) のメタノール (60 ml) 溶液にエチル アセトイミデート 塩酸塩 (I-55) 4.10 g (33.2 mmol) およびシアノアセトヒドラジド 3.39 g (34.2 mmol) を加え2時間加熱還流した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物にエタノールを加え不溶物をろ去しろ液の溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (30:1 v/v) 溶出部より標記化合物 3.01 g (74%) を無色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 123 ($M+1$)⁺.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 2.32 (3H, s), 4.03 (2H, s).

[0271] [参考例78]

(5-エチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-アセトニトリル (I-78)

水酸化ナトリウム 2.04 g (51.0 mmol) のメタノール (100 ml) 溶液にプロピオンイミド酸メチル 塩酸塩 (I-56) 6.18 g (50.0 mmol) およびシアノアセトヒドラジド 5.46 g (51.5 mmol) を加え2.5時間加熱還流した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (50:1 v/v) 溶出部より標記化合物 6.00 g (88%) を無色結晶として得た。

MS (FAB) m/z : 137 ($M+1$)⁺.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.37 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.86 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.88 (2H, s), 11.61 (1H, brs).

[0272] [参考例79]

(5-シクロプロピル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-アセトニトリル (I-79)

水酸化ナトリウム2.04 g (51.0 mmol) のメタノール (100 ml) 溶液にシクロプロパンイミド酸メチル 塩酸塩 (I-57) 6.78 g (50.0 mmol) およびシアノアセトヒドラジド5.46 g (51.5 mmol) を加え2.5時間加熱還流した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (50:1 v/v) 溶出部より標記化合物3.69 g (53%) を無色結晶として得た。

MS (FAB) m/z : 149 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.04-1.15 (4H, m), 2.02 (1H, m), 3.83 (2H, s), 11.60 (1H, brs).

[0273] [参考例80]

(5-イソプロピル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-アセトニトリル (I-80)

水酸化ナトリウム2.04 g (51.0 mmol) のメタノール (100 ml) 溶液にイソブチルイミド酸メチル 塩酸塩 (I-58) 6.88 g (50.0 mmol) およびシアノアセトヒドラジド5.46 g (51.5 mmol) を加え2.5時間加熱還流した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (75:1 v/v) 溶出部より標記化合物5.85 g (76%) を無色結晶として得た。

MS (FAB) m/z : 151 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.39 (6H, d, J = 6.9 Hz), 3.16 (1H, sep, J = 6.9 Hz), 3.89 (2H, s), 11.04 (1H, brs).

[0274] [参考例81]

3-n-ブチル-5-シアノメチル-1H-[1,2,4]トリアゾール (I-81)

水酸化ナトリウム1.40 g (33.3 mmol) のメタノール (60 ml) 溶液にペンタンイミド酸メチル 塩酸塩 (I-59) 5.03 g (33.2 mmol) およびシアノアセトヒドラジド3.39 g (34.2 mmol) を加え2時間加熱還流した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物にクロロホルムを加え不溶物をろ去し、液の溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (99:1 v/v) 溶出部より標記化合物4.11 g (76%) を無色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 165 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.94 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.04 (2H, sex, J = 7.4 Hz), 1.69–1.80 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.88 (2H, s), 11.6 (1H, brs).

[0275] [参考例82]

(5-イソブチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-アセトニトリル (I-82)

水酸化ナトリウム2.04 g (51.0 mmol) のメタノール (100 ml) 溶液に3-メチルブチルイミド酸メチル 塩酸塩 (I-60) 7.58 g (50.0 mmol) およびシアノアセトヒドラジド5.46 g (51.5 mmol) を加え2.5時間加熱還流した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (100:1 v/v) 溶出部より標記化合物7.36 g (90%) を無色結晶として得た。

MS (FAB) m/z : 165 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.89 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.11 (1H, m), 2.69 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.89 (2H, s), 11.65 (1H, brs).

[0276] [参考例83]

3-tert-ブチル-5-シアノメチル-1H-[1,2,4]トリアゾール (I-83)

水酸化ナトリウム1.95 g (46.3 mmol) のメタノール (84 ml) 溶液に2,2-ジメチルプロピオンイミド酸メチル 塩酸塩 (I-61) 7.00 g (46.2 mmol) およびシアノアセトヒドラジド4.72 g (47.6 mmol) を加え2時間加熱還流した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物にクロロホルムを加え不溶物をろ去し、液の溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (99:1 v/v) 溶出部より標記化合物4.74 g (63%) を無色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 165 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (9H, s), 3.87 (2H, s), 11.0 (1H, brs).

[0277] [参考例84]

[5-(2-ピリジル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-アセトニトリル (I-84)

0.554規定水酸化ナトリウムメタノール溶液 (77 ml) にピリジン-2-イミド酸エチル 二塩酸塩 (I-62) 6.69 g (30.0 mmol) およびシアノアセトヒドラジド3.82 g (38.5 mmol) を加え2時間加熱還流した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物に水を加

え不溶物をろ取して標記化合物の粗晶を得た。これをフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(30:1 → 20:1 v/v)溶出部より標記化合物1.06 g(19%)を無色結晶として得た。

MS(FAB)m/z: 186 (M+1)⁺.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 4.22 (2H, s), 7.48-7.60 (1H, m), 7.93-8.15 (2H, m), 8.66-8.75 (1H, m).

[0278] [参考例85]

[5-(3-ピリジル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-アセトニトリル(I-85)

0.554規定水酸化ナトリウムメタノール溶液(77 ml)にニコチンイミド酸エチル 二塩酸塩(I-63)6.69 g(30.0 mmol)およびシアノアセトヒドラジド3.82 g(38.5 mmol)を加え2時間加熱還流した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物に水を加え不溶物をろ取して標記化合物の粗晶を得た。これをフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(30:1 v/v)溶出部より標記化合物2.24 g(40%)を無色結晶として得た。

MS(FAB)m/z: 186 (M+1)⁺.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 4.29 (2H, s), 7.47-7.65 (1H, m), 8.25-8.40 (1H, m), 8.58-8.78 (1H, m), 9.10-9.26 (1H, m).

[0279] [参考例86]

[5-(4-ピリジル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-アセトニトリル(I-86)

0.554規定水酸化ナトリウムメタノール溶液(77 ml)にイソニコチンイミド酸エチル 二塩酸塩(I-64)6.69 g(30.0 mmol)およびシアノアセトヒドラジド3.82 g(38.5 mmol)を加え2.5時間加熱還流した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物に水を加え不溶物をろ取して標記化合物の粗晶を得た。これをフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(30:1 → 20:1 v/v)溶出部より標記化合物1.86 g(34%)を淡黄色結晶として得た。

MS(FAB)m/z: 186 (M+1)⁺.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 4.31 (2H, s), 7.86-7.93 (1H, m), 8.67-8.77 (2H, m).

[0280] [参考例87]

5-シアノメチル-3-メトキシメチル-1H-[1,2,4]トリアゾール (I-87)

水酸化ナトリウム5.13 g (0.122 mol) のメタノール (220 ml) 溶液に2-メトキシアセトイミド酸メチル 塩酸塩 (I-65) 17.0 g (0.122 mol) およびシアノアセトヒドラジド12.4 g (0.125 mol) を加え2.5時間加熱還流した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物にクロロホルムを加え不溶物をろ去した。ろ液の溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (200:3 → 50:1 v/v) 溶出部より標記化合物14.3 g (77%) を無色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 153 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.52 (3H, s), 3.88 (2H, s), 4.67 (2H, s), 11.18 (1H, brs).

[0281] [参考例88]

[5-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-アセトニトリル (I-88)

0.554規定水酸化ナトリウムメタノール溶液 (54.2 ml) に2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオンイミド酸メチル 塩酸塩 (I-66) 4.61 g (30.0 mmol) およびシアノアセトヒドラジド 3.82 g (30.9 mmol) を加え2.5時間加熱還流した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物に水を加え不溶物をろ取して標記化合物の粗晶を得た。これをフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (30:1 → 10:1 v/v) 溶出部より標記化合物4.10 g (82%) を無色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 167 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.56 (6H, s), 3.96 (2H, s).

[0282] [参考例89]

3-(2-ベンジルオキシエチル)-5-シアノメチル-1H-[1,2,4]トリアゾール (I-89)

水酸化ナトリウム1.83 g (43.5 mmol) のメタノール (80 ml) 溶液に氷冷下、3-ベンジルオキシプロピオンイミド酸メチル 塩酸塩 (I-68) 10.0 g (43.5 mmol) およびシアノアセトヒドラジド4.44 g (44.8 mmol) を加え2時間加熱還流した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (1:0 → 100:1 → 50:1 v/v) 溶出部より標記化合物9.39 g (89%) を無色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 243 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.08 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.79 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.81 (2H, s), 4.55 (2H, s), 7.26–7.40 (5H, m), 11.50 (1H, brs).

[0283] [参考例90]

2-(5-シアノメチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-2-メチルプロピオン酸エチルエステルと2-(5-シアノメチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-2-メチルプロピオン酸メチルエステルの混合物(I-90)

水酸化ナトリウム0.91 g (38.0 mmol)のメタノール(75 ml)溶液に2-エトキシカルボニドイル-2-メチルプロピオン酸エチルエステル塩酸塩と2-エトキシカルボニドイル-2-メチルプロピオン酸メチルエステル塩酸塩の混合物(I-71)8.0 gおよびシアノアセトヒドラジド3.96 g (40.0 mmol)を加え2.5時間加熱還流した。冷却後、不溶物をろ去後ろ液を減圧下濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール(75:1 v/v)溶出部より標記化合物1.32 gを無色結晶として得た。これはこのまま次の反応に用いた。

[0284] [参考例91]

[5-(2-ベンジルオキシ-1,1-ジメチル-エチル)-4H-[1,2,4]トリアゾロ-3-イル]-アセトニトリル(I-91)

水酸化ナトリウム2.30 g (57.0 mmol)のメタノール(114 ml)溶液に3-ベンジルオキシ-2,2-ジメチルプロピオンイミド酸メチル 塩酸塩(I-74)14.0 g (54.3 mmol)およびシアノアセトヒドラジド5.90 g (59.0 mmol)を加え3時間加熱還流した。冷却後、不溶物をろ去後ろ液を減圧下濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(40:1 v/v)溶出部より標記化合物10.0 g (68%)を無色結晶として得た。

MS (FAB) m/z : 271 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.39 (6H, s), 3.53 (2H, s), 3.82 (2H, s), 4.59 (2H, s), 7.29–7.41 (5H, m), 11.23 (1H, brs).

[0285] [参考例92]

[5-[2-(4-フルオロベンジルオキシ)-1,1-ジメチル-エチル]-4H-[1,2,4]トリアゾロ-3-イ

ル-アセトニトリル (I-92)

水酸化ナトリウム170 mg (4.30 mmol) のメタノール (10 ml) 溶液に3-(4-フルオロフェニル)-2,2-ジメチルプロピオンイミド酸メチル 塩酸塩 (I-76) 1.07 g (3.90 mmol) およびシアノアセトヒドラジド450 mg (4.50 mmol) を加え3.5時間加熱還流した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物を水に溶かしてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (50:1 v/v) 溶出部より標記化合物406 mg (36%) を無色結晶として得た。

MS (FAB) m/z : 271 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.38 (6H, s), 3.51 (2H, s), 3.83 (2H, s), 4.56 (2H, s), 7.06 (2H, m), 7.29 (2H, m), 11.11 (1H, brs).

[0286] [参考例93]

7-メチル-5-オキソ-2,6-ジフェニル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-93)

5-シアノメチル-3-フェニル-1H-[1,2,4]トリアゾール (I-53) 1.00 g (5.43 mmol)、2-フェニルアセト酢酸エチルエステル1.18 g (5.72 mmol) および酢酸アンモニウム879 mg (11.4 mmol) の混合物を150℃にて3時間加熱した。冷却後、水を加え析出した結晶をろ取し、さらにアセトニトリルで洗浄した。これをろ取、乾燥して標記化合物885 mg (50%) を無色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 327 (M+1)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.13 (3H, s), 7.13 (1H, brs), 7.24 (3H, m), 7.36 (2H, m), 7.46 (3H, m), 8.15 (2H, m).

[0287] [参考例94]

2,7-ジメチル-5-オキソ-6-フェニル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-94)

5-シアノメチル-3-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール (I-77) 730 mg (6.00 mmol)、2-フェニルアセト酢酸エチルエステル1.28 g (6.20 mmol) および酢酸アンモニウム960 mg (12.4 mmol) の混合物を150℃にて2.5時間加熱した。冷却後、シリカゲルカラムクロ

マトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (5:1 v/v) にて溶出し、溶媒留去後得られた残留物にアセトニトリルを加え析出した結晶をろ取、乾燥して標記化合物183 mg (12%) を無色結晶として得た。

MS (FAB) m/z : 265 (M+1)⁺.

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 2.16 (3H, s), 2.51 (3H, s), 7.23 (2H, m), 7.38 (3H, m).

[0288] [参考例95]

2-エチル-7-メチル-5-オキソ-6-フェニル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-95)

(5-エチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-アセトニトリル (I-78) 820 mg (6.00 mmol)、2-フェニルアセト酢酸エチルエステル1.28 g (6.20 mmol) および酢酸アンモニウム 960 mg (12.4 mmol) の混合物を150℃にて4.5時間加熱した。冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (25:1 v/v) にて溶出し、溶媒留去後得られた残留物にアセトニトリルを加え析出した結晶をろ取、乾燥して標記化合物350 mg (21%) を淡黄色結晶として得た。

MS (FAB) m/z : 279 (M+1)⁺.

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.26 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.13 (3H, s), 2.76 (2H, q, J = 7.5 Hz), 7.20 (2H, m), 7.29 (1H, m), 7.39 (2H, m).

[0289] [参考例96]

2-シクロプロピル-7-メチル-5-オキソ-6-フェニル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-96)

(5-シクロプロピル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-アセトニトリル (I-79) 890 mg (6.00 mmol)、2-フェニルアセト酢酸エチルエステル1.28 g (6.20 mmol) および酢酸アンモニウム960 mg (12.4 mmol) の混合物を150℃にて5時間加熱した。冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (25:1 v/v) にて溶出し、溶媒留去後得られた残留物にアセトニトリルを加え析出した結晶をろ取、乾燥して標記化合物366 mg (21%) を黄色結晶として得た。

MS (FAB) m/z : 291 (M+1)⁺.

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.01 (4H, m), 2.11 (3H, s), 2.17 (1H, m), 7.19 (2H, m),

7.29 (1H, m), 7.38 (2H, m).

[0290] [参考例97]

7-メチル-5-オキソ-6-フェニル-2-*i*-プロピル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリジン-8-カルボニトリル (I-97)

(5-イソプロピル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-アセトニトリル (I-80) 900 mg (6.00 mmol)、2-フェニルアセト酢酸エチルエステル1.28 g (6.20 mmol) および酢酸アンモニウム960 mg (12.4 mmol) の混合物を150°Cにて6時間加熱した。冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (25:1 v/v) にて溶出し、溶媒留去後得られた残留物にアセトニトリルを加え析出した結晶をろ取、乾燥して標記化合物780 mg (45%) を淡黄色結晶として得た。

MS (FAB) m/z : 293 (M+1)⁺.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1.33 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.13 (3H, s), 3.15 (1H, sep, J = 6.9 Hz), 7.19 (2H, m), 7.28-7.42 (3H, m).

[0291] [参考例98]

2-*n*-ブチル-7-メチル-5-オキソ-6-フェニル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリジン-8-カルボニトリル (I-98)

3-*n*-ブチル-5-シアノメチル-1H-[1,2,4]トリアゾール (I-81) 1.00 g (6.09 mmol)、2-フェニルアセト酢酸エチルエステル1.32 g (6.39 mmol) および酢酸アンモニウム986 mg (12.8 mmol) の混合物を150°Cにて2.5時間加熱した。冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (98:2 v/v) にて溶出し、溶媒留去後得られた残留物にアセトニトリルを加え析出した結晶をろ取、乾燥して標記化合物311 mg (17%) を淡黄色固体として得た (さらに母液より148 mg (7.9%) 得られた)。

MS (FAB) m/z : 307 (M+1)⁺.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 0.92 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.36 (2H, sex, J = 7.5 Hz), 1.74 (2H, quint, J = 7.5 Hz), 2.14 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.19-7.22 (2H, m), 7.30-7.43 (3H, m).

[0292] [参考例99]

2-*i*-ブチル-7-メチル-5-オキソ-6-フェニル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリ

ジシ-8-カルボニトリル (I-99)

(5-イソブチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-アセトニトリル (I-82) 990 mg (6.00 mmol)、2-フェニルアセト酢酸エチルエステル 1.28 g (6.20 mmol) および酢酸アンモニウム 960 mg (12.4 mmol) の混合物を 150°C にて 6 時間加熱した。冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (98:2 v/v) にて溶出し、溶媒留去後得られた残留物にアセトニトリルを加え析出した結晶をろ取、乾燥して標記化合物 363 mg (20%) を淡黄色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 307 (M+1)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.96 (6H, t, J = 6.6 Hz), 2.14 (3H, s), 2.16 (1H, m), 2.69 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.19-7.29 (2H, m), 7.30-7.43 (3H, m).

[0293] [参考例100]

2-tert-ブチル-7-メチル-5-オキソ-6-フェニル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-100)

3-tert-ブチル-5-シアノメチル-1H-[1,2,4]トリアゾール (I-83) 1.00 g (6.09 mmol)、2-フェニルアセト酢酸エチルエステル 1.32 g (6.39 mmol) および酢酸アンモニウム 986 mg (12.8 mmol) の混合物を 150°C にて 3.5 時間加熱した。冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (100:0 → 99:1 → 95:5 v/v) にて溶出し、溶媒留去後得られた残留物にアセトニトリルを加え析出した結晶をろ取、乾燥して標記化合物 621 mg (33%) を淡黄色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 307 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.38 (9H, s), 2.24 (3H, s), 7.26-7.43 (5H, m).

[0294] [参考例101]

7-メチル-5-オキソ-6-フェニル-2-(3-ピリジル)-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-101)

[5-(3-ピリジル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-アセトニトリル (I-85) 1.00 g (5.40 mmol)、2-フェニルアセト酢酸エチルエステル 1.23 g (5.96 mmol) および酢酸アンモニウム 866 mg (11.2 mmol) の混合物を 150°C にて 2 時間加熱した。冷却後、水を加え固形物を粉砕した後デカンテーションし、次いでアセトニトリルおよびエタノールで固

体を洗浄した。得られた個体をろ取、乾燥して標記化合物883 mg (50%)を無色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 328 (M+1)⁺.

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 2.14 (3H, s), 7.20–7.42 (5H, m), 7.47–7.55 (1H, m), 8.43–8.49 (1H, m), 8.61–8.67 (1H, s), 9.28–9.32 (1H, m).

[0295] [参考例102]

7-メチル-5-オキソ-6-フェニル-2-(4-ピリジル)-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-102)

[5-(4-ピリジル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-アセトニトリル (I-86) 800 mg (4.32 mmol)、2-フェニルアセト酢酸エチルエステル927 mg (4.49 mmol) および酢酸アンモニウム693 mg (8.99 mmol) の混合物を150°Cにて3時間加熱した。冷却後、水を加え固形物を粉砕した後デカンテーションし、次いでアセトニトリルおよびエタノールで固体を洗浄した。得られた個体をろ取、乾燥して標記化合物971 mg (69%)を黄色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 328 (M+1)⁺.

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 2.14 (3H, s), 7.10–7.43 (5H, m), 8.03–8.12 (2H, m), 8.15–8.64 (2H, m).

[0296] [参考例103]

2-メトキシメチル-7-メチル-5-オキソ-6-フェニル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-103)

5-シアノメチル-3-メトキシメチル-1H-[1,2,4]トリアゾール (I-87) 7.00 g (46.0 mmol)、2-フェニルアセト酢酸エチルエステル9.96 g (48.3 mmol) および酢酸アンモニウム7.45 g (96.6 mmol) の混合物を150°Cにて4時間加熱した。冷却後、水を加えた後トルエン共沸し析出した固体をクロロホルムで洗浄した。得られた個体をろ取、乾燥して標記化合物4.80 g (35%)を淡黄色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 295 (M+1)⁺.

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 2.22 (3H, s), 3.43 (3H, s), 4.59 (2H, s), 7.23–7.43 (5H, m).

[0297] [参考例104]

2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-7-メチル-5-オキソ-6-フェニル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-104)

[5-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-アセトニトリル (I-88) 2.00 g (12.0 mmol)、2-フェニルアセト酢酸エチルエステル 2.72 g (13.2 mmol) および酢酸アンモニウム 2.07 g (26.5 mmol) の混合物を 150°C にて 3.5 時間加熱した。冷却後、水を加えた後 1 規定塩酸にて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水および水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮し析出した固体をろ取、乾燥して標記化合物 389 mg (11%) を無色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 309 (M+1)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.59 (6H, s), 2.14 (3H, s), 7.16–7.24 (2H, m), 7.28–7.46 (3H, m).

[0298] [参考例105]

2-(2-ベンジルオキシエチル)-7-メチル-5-オキソ-6-フェニル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-105)

3-(2-ベンジルオキシエチル)-5-シアノメチル-1H-[1,2,4]トリアゾール (I-89) 5.00 g (20.6 mmol)、2-フェニルアセト酢酸エチルエステル 4.47 g (21.7 mmol) および酢酸アンモニウム 3.34 g (43.3 mmol) の混合物を 150°C にて 4.5 時間加熱した。冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (100:0 → 50:1 → 25:1 v/v) にて溶出し、溶媒留去後得られた残留物にアセトニトリルを加え析出した結晶をろ取、乾燥して標記化合物 2.04 g (26%) を淡黄土色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 385 (M+1)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.23 (3H, s), 3.05 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.81 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.48 (2H, s), 7.20–7.45 (10H, m).

[0299] [参考例106]

2-(8-シアノ-7-メチル-5-オキソ-6-フェニル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-2-メチルプロピオン酸エチルエステルと2-(8-シアノ-7-メチル-5-オキソ-6-フェニル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-2-メチルプロピオン酸メチルエステルの混合物 (I-106)

2-(5-シアノメチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-2-メチルプロピオン酸エチルエステルと2-(5-シアノメチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-2-メチルプロピオン酸メチルエステルの混合物 (I-90) 1.07 g (5.00 mmol)、2-フェニルアセト酢酸エチルエステル 1.07 g (5.20 mmol) および酢酸アンモニウム 800 mg (10.4 mmol) の混合物を 150 °C にて 4 時間加熱した。冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (50:1 v/v) にて溶出し、溶媒留去後得られた残留物にアセトニトリル-エーテルを加え析出した結晶をろ取、乾燥して標記化合物 202 mg を無色結晶として得た。これはこのまま次の反応に用いた。

[0300] [参考例107]

2-(2-(ベンジルオキシ-1,1-ジメチルエチル)-7-メチル-5-オキソ-6-フェニル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-107)

[5-(2-(ベンジルオキシ-1,1-ジメチル-エチル)-4H-[1,2,4]トリアゾロ-3-イル)-アセトニトリル (I-91) 5.00 g (18.5 mmol)、2-フェニルアセト酢酸エチルエステル 3.90 g (18.8 mmol) および酢酸アンモニウム 2.90 g (37.6 mmol) の混合物を 150 °C にて 6.5 時間加熱した。冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (50:1 v/v) にて溶出し、溶媒留去後得られた残留物にアセトニトリルを加え析出した結晶をろ取、乾燥して標記化合物 2.00 g (26%) を淡黄色結晶として得た。

MS (FAB) m/z : 413 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.35 (6H, s), 2.21 (3H, s), 3.56 (2H, s), 4.42 (2H, s), 7.18-7.42 (10H, m).

[0301] [参考例108]

2-[2-(4-フルオロベンジルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]-7-メチル-5-オキソ-6-フェニル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-108)

{5-[2-(4-フルオロベンジルオキシ)-1,1-ジメチル-エチル]-4H-[1,2,4]トリアゾロ-3-イル}-アセトニトリル (I-92) 380 mg (1.30 mmol)、2-フェニルアセト酢酸エチルエステル 290 mg (1.40 mmol) および酢酸アンモニウム 220 mg (2.80 mmol) の混合物を 150 °C にて 6 時間加熱した。冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (50:1 v/v) にて溶出して粗製の標記化合物 369 mg を黄色油状物として

得た。

MS (FAB) m/z : 431 (M+1)⁺.

[0302] [参考例109]

5-クロロ-7-メチル-2,6-ジフェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-109)

7-メチル-5-オキソ-2,6-ジフェニル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-93) 813 mg (2.49 mmol) を塩化ホスホリル (5 ml) 中2.5時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去し、得られた残留物に氷水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して標記化合物815 mg (95%) を無色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 345 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.45 (3H, s), 7.26 (2H, m), 7.54 (6H, m), 8.39 (2H, m).

[0303] [参考例110]

5-クロロ-2,7-ジメチル-6-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-110)

2,7-ジメチル-5-オキソ-6-フェニル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-94) 120 mg (0.45 mmol) を塩化ホスホリル (5 ml) 中2時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去し、得られた残留物に氷水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して標記化合物120 mg (93%) を無色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 283 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.43 (3H, s), 2.71 (3H, s), 7.24 (2H, m), 7.55 (3H, m).

[0304] [参考例111]

5-クロロ-2-エチル-7-メチル-6-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-111)

2-エチル-7-メチル-5-オキソ-6-フェニル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-95) 250 mg (0.90 mmol) を塩化ホスホリル (5 ml) 中2時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去し、得られた残留物に氷水を加えク

クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して標記化合物257 mg (96%)を淡黄色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 297 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.43 (3H, s), 3.05 (2H, q, J = 7.5 Hz), 7.23 (2H, m), 7.49–7.58 (3H, m).

[0305] [参考例112]

5-クロロ-2-シクロプロピル-7-メチル-6-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-112)

2-シクロプロピル-7-メチル-5-オキソ-6-フェニル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-96) 250 mg (0.86 mmol)を塩化ホスホリル (5 ml) 中3時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去し、得られた残留物に氷水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して標記化合物205 mg (77%)を淡褐色結晶として得た。

MS (FAB) m/z : 309 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.12–1.19 (2H, m), 1.24–1.29 (2H, m), 2.31 (1H, m), 2.41 (3H, s), 7.20–7.26 (2H, m), 7.48–7.58 (3H, m).

[0306] [参考例113]

5-クロロ-7-メチル-6-フェニル-2-*i*-プロピル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-113)

7-メチル-5-オキソ-6-フェニル-2-*i*-プロピル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-97) 500 mg (1.70 mmol)を塩化ホスホリル (5 ml) 中1時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去し、得られた残留物に氷水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して標記化合物478 mg (91%)を淡黄色結晶として得た。

MS (FAB) m/z : 311 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.48 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.42 (3H, s), 3.37 (1H, sep, J = 6.9 Hz), 7.23 (2H, m), 7.48–7.59 (3H, m).

[0307] [参考例114]

2-n-ブチル-5-クロロ-7-メチル-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-114)

2-n-ブチル-7-メチル-5-オキソ-6-フェニル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-98) 300 mg (0.98 mmol) を塩化ホスホリル (2 ml) 中 1.5 時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去し、得られた残留物に氷水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して標記化合物 319 mg (100%) を淡黄色固体として得た。

MS (FAB) m/z: 325 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.97 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.46 (2H, sex, J = 7.4 Hz), 1.83-1.93 (2H, m), 2.43 (3H, s), 3.01 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.22-7.26 (2H, m), 7.50-7.58 (3H, m).

[0308] [参考例115]

2-i-ブチル-5-クロロ-7-メチル-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-115)

2-i-ブチル-7-メチル-5-オキソ-6-フェニル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-99) 250 mg (0.82 mmol) を塩化ホスホリル (5 ml) 中 3 時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去し、得られた残留物に氷水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して標記化合物 271 mg (100%) を淡黄色結晶として得た。

MS (FAB) m/z: 325 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.03 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.33 (3H, s), 2.89 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.26 (2H, m), 7.54 (3H, m).

[0309] [参考例116]

2-tert-ブチル-5-クロロ-7-メチル-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-116)

2-tert-ブチル-7-メチル-5-オキソ-6-フェニル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-100) 676 mg (2.21 mmol) を塩化ホスホリル (4 ml) 中 2.5 時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去し、得られた残留物に氷水を

加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して標記化合物716 mg (100%)を淡黄色結晶として得た。

MS (FAB) m/z : 325 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.52 (9H, s), 2.41 (3H, s), 7.20–7.24 (2H, m), 7.50–7.57 (3H, m).

[0310] [参考例117]

5-クロロ-7-メチル-6-フェニル-2-(3-ピリジル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-117)

7-メチル-5-オキソ-6-フェニル-2-(3-ピリジル)-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-101) 750 mg (2.29 mmol)を塩化ホスホリル (5 ml) 中2.5時間加熱還流した(途中、塩化ホスホリル (5 ml)を追加した)。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去し、得られた残留物に飽和重曹水を加えてpH 7としてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去して標記化合物599 mg (76%)を黄色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 346 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.40 (3H, s), 7.16–7.24 (2H, m), 7.35–7.43 (1H, m), 7.45–7.56 (3H, m), 8.55–8.61 (1H, m), 8.66–8.70 (1H, m), 9.49–9.53 (1H, m).

[0311] [参考例118]

5-クロロ-7-メチル-6-フェニル-2-(4-ピリジル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-118)

7-メチル-5-オキソ-6-フェニル-2-(4-ピリジル)-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-102) 900 mg (2.75 mmol)を塩化ホスホリル (10 ml) 中3.5時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去し、得られた残留物に飽和重曹水を加えてpH 8としてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去して粗製の標記化合物1.00 gを得た。これはこのまま次の反応に用いた。

MS (FAB) m/z : 346 (M+1)⁺.

[0312] [参考例119]

5-クロロ-2-メトキシメチル-7-メチル-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-119)

2-メトキシメチル-7-メチル-5-オキソ-6-フェニル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-103) 4.98 g (16.9 mmol) を塩化ホスホリル (50 ml) 中2時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去し、得られた残留物に氷水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して標記化合物4.87 g (92%) を淡黄色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 313 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.45 (3H, s), 3.57 (3H, s), 4.83 (2H, s), 7.22-7.30 (2H, m), 7.49-7.60 (3H, m).

[0313] [参考例120]

5-クロロ-7-メチル-6-フェニル-2-*i*-プロペニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-120)

2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-7-メチル-5-オキソ-6-フェニル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-104) 230 mg (0.75 mmol) を塩化ホスホリル (4 ml) 中2時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去し、得られた残留物に氷水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して標記化合物224 mg (97%) を淡褐色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 309 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.32 (3H, s), 2.43 (3H, s), 5.56 (1H, m), 6.44 (1H, s), 7.21-7.30 (2H, m), 7.53-7.62 (3H, m).

[0314] [参考例121, 122]

2-(2-ベンジルオキシエチル)-5-クロロ-7-メチル-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-121) および5-クロロ-2-(2-クロロエチル)-7-メチル-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-122)

2-(2-ベンジルオキシエチル)-7-メチル-5-オキソ-6-フェニル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-105) 1.98 g (5.15 mmol) を塩化ホスホリル

ル(10 ml)中2時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去し、得られた残留物に氷水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しn-ヘキサン-酢酸エチル(9:2 v/v)にて溶出し、標記化合物98 mg(6%: I-122)、1.19 g(57%: I-121)をそれぞれ淡黄色固体として得た。

I-121:

MS(FAB)m/z: 403 (M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.42(3H, s), 3.33(2H, t, J = 6.8 Hz), 4.03(2H, t, J = 6.8 Hz), 4.59(2H, s), 7.21-7.37(7H, m), 7.49-7.58(3H, m).

I-122:

MS(FAB)m/z: 331 (M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.44(3H, s), 3.48(2H, t, J = 6.9 Hz), 4.06(2H, t, J = 6.9 Hz), 7.21-7.27(2H, m), 7.50-7.58(3H, m).

[0315] [参考例123]

2-[5-クロロ-8-シアノ-7-メチル-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-2-メチルプロピオン酸メチルエステル(I-123)

2-(8-シアノ-7-メチル-5-オキソ-6-フェニル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-2-メチルプロピオン酸エチルエステルと2-(8-シアノ-7-メチル-5-オキソ-6-フェニル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-2-メチルプロピオン酸メチルエステルの混合物(I-106)177 mg(0.50 mmol)を塩化ホスホリル(5 ml)中3時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去し、得られた残留物に氷水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しn-ヘキサン-酢酸エチル(9:1 v/v)にて溶出し、標記化合物87 mgを無色結晶として得た(標記化合物およびそのエチルエステルとの混合物も91 mg(I-123-1)得た)。

MS(FAB)m/z: 369 (M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.78(6H, s), 2.42(3H, s), 3.72(3H, s), 7.21-7.24(2H, m), 7.51-7.57(3H, m).

[0316] [参考例124]

2-(2-ベンジルオキシ-1,1-ジメチルエチル)-5-クロロ-7-メチル-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-124)

2-(2-ベンジルオキシ-1,1-ジメチルエチル)-7-メチル-5-オキソ-6-フェニル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-107) 1.80 g (4.40 mmol) を塩化ホスホリル (10 ml) 中2.5時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去し、得られた残留物に氷水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しn-ヘキサン-酢酸エチル (4:1 v/v) にて溶出し、標記化合物 1.76 g (93%) を無色結晶として得た。

MS (FAB) m/z: 431 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.53 (6H, s), 2.41 (3H, s), 3.80 (2H, s), 4.56 (2H, s), 7.20-7.32 (7H, m), 7.50-7.56 (3H, m).

[0317] [参考例125]

5-クロロ-2-[2-(4-フルオロベンジルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]-7-メチル-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-125)

2-[2-(4-フルオロベンジルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]-7-メチル-5-オキソ-6-フェニル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-108) 369 mg を塩化ホスホリル (10 ml) 中2時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去し、得られた残留物に氷水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しn-ヘキサン-酢酸エチル (10:1 v/v) にて溶出し、標記化合物 216 mg (37%, I-92からの収率) を淡黄色結晶として得た。

MS (FAB) m/z: 449 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.52 (6H, s), 2.41 (3H, s), 3.79 (2H, s), 4.51 (2H, s), 6.94-7.00 (2H, m), 7.21-7.29 (4H, m), 7.50-7.57 (3H, m).

[0318] [実施例18]

7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-2,6-ジフェニル[1,2,4]トリアゾロ

[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 18)

5-クロロ-7-メチル-2,6-ジフェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-109) 500 mg (1.45 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に(3S)-ジメチルアミノピロリジン202 μ l (1.60 mmol) およびトリエチルアミン404 μ l (2.90 mmol) を加え80-90°Cにて4時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (99:1 v/v) 溶出部より標記化合物559 mg (91%) を淡黄色固体として得た。

MS (FAB) m/z: 423 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.60-1.74 (1H, m), 1.95-2.08 (1H, m), 2.18 (6H, s), 2.23 (4H, s), 2.59-2.70 (1H, m), 3.31 (1H, t, J = 9.3 Hz), 3.40 (1H, m), 3.52 (1H, dd, J = 6.9, 9.9 Hz), 3.61-3.70 (1H, m), 7.14-7.19 (1H, m), 7.26-7.30 (1H, m), 7.40-7.53 (6H, m), 8.30-8.37 (2H, m).

IR (KBr): 2962, 2766, 2218, 1610, 1508, 1442 cm⁻¹.

元素分析値: C₂₆H₂₆N₆・0.25H₂Oとして

理論値: C, 73.13%; H, 6.25%; N, 19.68%

実測値: C, 72.99%; H, 6.11%; N, 19.74%.

[0319] [実施例19]

2,7-ジメチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-6-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 19)

5-クロロ-2,7-ジメチル-6-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-110) 94 mg (0.33 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に(3S)-ジメチルアミノピロリジン51 μ l (0.40 mmol) およびトリエチルアミン112 μ l (0.80 mmol) を加え80-90°Cにて5.5時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (100:1 v/v) 溶出部より標記化合物49 mg (

41%)を淡黄色結晶として得た。

MS(FAB)m/z: 361 (M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.63(1H, quint, J = 9.9 Hz), 1.74(1H, brs), 1.98(1H, m), 2.14(6H, s), 2.26(3H, s), 2.60(3H, s), 3.16(1H, t, J = 9.6 Hz), 3.31(1H, dt, J = 2.4, 9.3 Hz), 3.42(1H, dd, J = 6.9, 9.9 Hz), 3.62(1H, dd, J = 7.2, 10.2 Hz), 7.13(1H, d, J = 6.6 Hz), 7.25(1H, m), 7.44(3H, m).

IR(KBr): 2768, 2216, 1607, 1541, 1510, 1485, 1351 cm⁻¹.

元素分析値: C₂₁ H₂₄ N₆として

理論値: C, 69.97%; H, 6.71%; N, 23.32%.

実測値: C, 69.70%; H, 6.73%; N, 23.02%.

[0320] [実施例20]

2-エチル-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-6-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 20)

1, 6-β-グルカン合成阻害という作用メカニズムに基づく抗真菌作用を広スペクトルで、かつ特異的または選択的に発現し得るような化合物を提供し、このような化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を含有する抗真菌剤を提供する。

5-クロロ-2-エチル-7-メチル-6-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-111) 180 mg (0.61 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml) 溶液に(3S)-ジメチルアミノピロリジン120 μl (0.93 mmol) およびトリエチルアミン240 μl (1.70 mmol) を加え80-90℃にて6時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(50:1 v/v) 溶出部より標記化合物224 mg (98%)を淡黄色結晶として得た。

MS(FAB)m/z: 375 (M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.42(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.63(1H, m), 1.98(1H, m), 2.15(6H, s), 2.26(3H, s), 2.61(1H, m), 2.95(2H, q, J = 7.5 Hz), 3.21(1H, dd, J = 8.7, 9.9 Hz), 3.32(1H, m), 3.45(1H, dd, J = 7.2, 9.6 Hz), 3.60(1H, dt, J = 6.9, 10.2

Hz), 7.13 (1H, m), 7.24 (1H, m), 7.34–7.49 (3H, m).

IR(KBr): 2770, 2211, 1603, 1541, 1508, 1480, 1358, 1268 cm^{-1} .

元素分析値: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_6 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 69.72%; H, 7.05%; N, 22.17%

実測値: C, 70.15%; H, 6.99%; N, 21.97%.

[0321] [実施例21]

2-シクロプロピル-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-6-フェニル
[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル(# 21)

5-クロロ-2-シクロプロピル-7-メチル-6-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-112) 150 mg (0.49 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml) 溶液に(3S)-ジメチルアミノピロリジン 100 μl (0.79 mmol) およびトリエチルアミン 200 μl (1.40 mmol) を加え 80–90°C にて 6 時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム–メタノール(50:1 v/v) 溶出部より標記化合物 188 mg (98%) を淡黄色結晶として得た。

MS(FAB) m/z : 387 (M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.03–1.09 (2H, m), 1.14–1.19 (2H, m), 1.58–1.68 (1H, m), 1.96 (1H, m), 2.14 (6H, s), 2.22 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.60 (1H, m), 3.17 (1H, dd, J = 8.7, 9.9 Hz), 3.29 (1H, m), 3.42 (1H, dd, J = 7.2, 9.9 Hz), 3.57 (1H, dt, J = 6.9, 10.2 Hz), 7.12 (1H, m), 7.24 (1H, m), 7.38–7.49 (3H, m).

IR(KBr): 2771, 2210, 1606, 1542, 1508, 1477, 1360, 1270 cm^{-1} .

元素分析値: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 69.85%; H, 6.88%; N, 21.25%

実測値: C, 69.92%; H, 6.68%; N, 21.19%.

[0322] [実施例22]

7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-6-フェニル-2-イソプロピル [1,2,4]
トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル(# 22)

5-クロロ-7-メチル-6-フェニル-2-*i*-プロピル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリジン-8-カルボニトリル (I-113) 311 mg (1.00 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に (3S)-ジメチルアミノピロリジン 190 μ l (1.50 mmol) およびトリエチルアミン 420 μ l (3.00 mmol) を加え 80-90°C にて 6 時間撹拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (50:1 v/v) 溶出部より標記化合物 360 mg (93%) を黄色結晶として得た。

MS (FAB) m/z : 389 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.63 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.15 (6H, s), 2.25 (3H, s), 2.63 (1H, m), 3.21-3.36 (3H, m), 3.48 (1H, dd, J = 6.9, 9.9 Hz), 3.57 (1H, dt, J = 6.9, 10.2 Hz), 7.13 (1H, m), 7.24 (1H, m), 7.38-7.49 (3H, m).

IR (KBr): 2770, 2213, 1607, 1539, 1512, 1481, 1359 cm⁻¹.

元素分析値: C₂₃H₂₈N₆ として

理論値: C, 71.10%; H, 7.26%; N, 21.63%

実測値: C, 71.01%; H, 7.25%; N, 21.63%.

[0323] [実施例23]

2-*n*-ブチル-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-6-フェニル [1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリジン-8-カルボニトリル (# 23)

2-*n*-ブチル-5-クロロ-7-メチル-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリジン-8-カルボニトリル (I-114) 250 mg (0.77 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (2.5 ml) 溶液に (3S)-ジメチルアミノピロリジン 107 μ l (0.85 mmol) およびトリエチルアミン 215 μ l (1.54 mmol) を加え 80-90°C にて 3.5 時間撹拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (50:1 v/v) 溶出部より標記化合物 277 mg (89%) を黄土色固体として得た。

MS(FAB)m/z: 403 (M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.97 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.46 (2H, sex, J = 7.4 Hz), 1.56–1.69 (1H, m), 1.80–1.90 (2H, m), 1.93–2.02 (1H, m), 2.15 (6H, s), 2.25 (3H, s), 2.55–2.66 (1H, m), 2.92 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.21 (1H, t, J = 9.3 Hz), 3.28–3.35 (1H, m), 3.45 (1H, dd, J = 6.6, 9.9 Hz), 3.54–3.63 (1H, m), 7.11–7.15 (1H, m), 7.23–7.26 (1H, m), 7.40–7.60 (3H, m).

IR(KBr): 2956, 2771, 2209, 1610, 1508 cm⁻¹.

元素分析値: C₂₄ H₃₀ N₆として

理論値: C, 71.61%; H, 7.51%; N, 20.88%

実測値: C, 71.49%; H, 7.48%; N, 20.70%.

[0324] [実施例24]

2-*i*-ブチル-7-メチル-5-[(3*S*)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-6-フェニル [1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリジン-8-カルボニトリル (# 24)

2-*i*-ブチル-5-クロロ-7-メチル-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリジン-8-カルボニトリル (I-115) 200 mg (0.62 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に(3*S*)-ジメチルアミノピロリジン120 μl (0.93 mmol) およびトリエチルアミン240 μl (1.70 mmol) を加え80–90℃にて6時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム–メタノール (50:1 v/v) 溶出部より標記化合物 226 mg (91%) を黄色結晶として得た。

MS(FAB)m/z: 403 (M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.02 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.63 (1H, m), 1.97 (1H, m), 2.14 (6H, s), 2.26 (1H, m), 2.61 (1H, m), 2.79 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.22 (1H, dd, J = 8.7, 9.9 Hz), 3.33 (1H, m), 3.45 (1H, dd, J = 6.6, 9.9 Hz), 3.58 (1H, dt, J = 6.9, 10.2 Hz), 7.14 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.39–7.50 (3H, m).

IR(KBr): 2766, 2211, 1602, 1537, 1504, 1474, 1361 cm⁻¹.

元素分析値: C₂₄ H₃₀ N₆として

理論値: C, 71.61%; H, 7.51%; N, 20.88%

実測値: C, 71.68%; H, 7.67%; N, 20.43%.

[0325] [実施例25]

2-tert-ブチル-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-6-フェニル
[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 25)

2-tert-ブチル-5-クロロ-7-メチル-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-116) 400 mg (1.23 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液に (3S)-ジメチルアミノピロリジン 172 μ l (1.35 mmol) およびトリエチルアミン 343 μ l (2.46 mmol) を加え 80-90°C にて 2.5 時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (99:1 v/v) 溶出部より標記化合物 479 mg (99%) を淡黄色結晶として得た。

MS (FAB) m/z: 403 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (9H, s), 1.56-1.69 (1H, m), 1.92-2.00 (1H, m), 2.16 (6H, s), 2.24 (3H, s), 2.57-2.67 (1H, m), 3.23-3.36 (2H, m), 3.50-3.59 (2H, m), 7.11-7.15 (1H, m), 7.22-7.26 (1H, m), 7.38-7.49 (3H, m).

IR (KBr): 2964, 2772, 2210, 1606, 1508 cm⁻¹.

元素分析値: C₂₄H₃₀N₆ として

理論値: C, 71.61%; H, 7.51%; N, 20.88%

実測値: C, 71.44%; H, 7.49%; N, 21.01%.

[0326] [実施例26]

7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-6-フェニル-2-(3-ピリジル)-
[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 26)

5-クロロ-7-メチル-6-フェニル-2-(3-ピリジル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-117) 500 mg (1.45 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に (3S)-ジメチルアミノピロリジン 199 mg (1.74 mmol) およびトリエチルアミン 385 μ l (2.90 mmol) を加え 80-90°C にて 6 時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得ら

れた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(100:1 → 97:3 v/v)溶出部より標記化合物532 mg(87%)を淡黄色固体として得た。

MS(FAB)m/z: 424 (M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.59-1.82(2H, m), 1.94-2.09(1H, m), 2.18(6H, s), 2.30(3H, s), 2.59-2.73(1H, m), 3.24-3.35(1H, m), 3.37-3.48(1H, m), 3.49-3.58(1H, m), 3.61-3.73(1H, m), 7.13-7.22(1H, m), 7.24-7.33(1H, m), 7.38-7.55(4H, m), 8.57-8.64(1H, m), 8.68-8.76(1H, m), 9.48-9.55(1H, m).

IR(KBr): 2951, 2820, 2770, 2206, 1612, 1596, 1573, 1538, 1508, 1473 cm⁻¹.

元素分析値: C₂₅H₂₅N₇・0.5H₂Oとして

理論値: C, 69.42%; H, 6.06%; N, 22.67%

実測値: C, 69.10%; H, 5.94%; N, 22.55%.

[0327] [実施例27]

7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-6-フェニル-2-(4-ピリジル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル(# 27)

5-クロロ-7-メチル-6-フェニル-2-(4-ピリジル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-118) 1.00 g のN,N-ジメチルホルムアミド(20 ml)溶液に(3S)-ジメチルアミノピロリジン377 mg(3.30 mmol)およびトリエチルアミン730 μl(5.50 mmol)を加え80-90℃にて6時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(100:1 → 97:3 v/v)溶出部より標記化合物300 mg(26%, I-102からの収率)を淡黄色固体として得た。

MS(FAB)m/z: 424 (M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.60-1.77(1H, m), 1.94-2.10(1H, m), 2.19(6H, s), 2.29(3H, s), 2.57-2.72(1H, m), 3.27-3.71(4H, m), 7.10-7.22(1H, m), 7.22-7.34(1H, m), 7.40-7.58(3H, m), 8.13-8.22(2H, m), 8.71-8.81(2H, m).

IR(KBr): 2982, 2950, 2815, 2770, 2214, 1610, 1532, 1511, 1470, 1450 cm^{-1} .

元素分析値: $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_7 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 70.15%; H, 6.00%; N, 22.91%

実測値: C, 70.15%; H, 5.84%; N, 22.93%.

[0328] [実施例28]

2-メトキシメチル-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-6-フェニル-
[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル(# 28)

5-クロロ-2-メトキシメチル-7-メチル-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-119) 2.00 g (6.39 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド(20 ml) 溶液に(3S)-ジメチルアミノピロリジン 893 μl (7.03 mmol) およびトリエチルアミン 1.78 ml (12.8 mmol) を加え 80-90°C にて 2.5 時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(1:0 \rightarrow 100:1 \rightarrow 20:1 v/v) 溶出部より粗製の標記化合物 1.20 g を得た。これを再度、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(1:0 \rightarrow 100:1 \rightarrow 100:3 v/v) 溶出部より標記化合物 1.11 g (44%) を橙色固体として得た。

MS(FAB) m/z : 391 (M+1)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56-1.69 (1H, m), 1.90-2.03 (1H, m), 2.13 (6H, s), 2.28 (3H, s), 2.54-2.65 (1H, m), 3.14 (1H, t, $J = 9.3$ Hz), 3.34-3.44 (2H, m), 3.56 (3H, s), 3.65-3.74 (1H, m), 4.74 (2H, s), 7.12-7.15 (1H, m), 7.23-7.27 (1H, m), 7.40-7.51 (3H, m).

IR(KBr): 2952, 2816, 2770, 2210, 1608, 1538, 1507, 1456, 1106 cm^{-1} .

元素分析値: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_6 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 66.90%; H, 6.76%; N, 21.28%

実測値: C, 67.09%; H, 6.67%; N, 21.26%.

[0329] [実施例29]

2-ヒドロキシメチル-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-6-フェニル-

[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 29)

2-メトキシメチル-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 28) 500 mg (1.28 mmol) のクロロホルム (5 ml) 溶液にヨードトリメチルシラン 1.82 ml (12.8 mmol) を加えた後、室温にて 5.5 時間攪拌した。反応液を 2 規定水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ飽和食塩水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を 1 規定塩酸、2 規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (100:1 → 50:1 → 25:1 v/v) 溶出部より標記化合物 246 mg (51%) を淡黄色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 377 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.60-1.73 (1H, m), 1.93-2.03 (1H, m), 2.15 (6H, s), 2.27 (3H, s), 2.55-2.65 (1H, m), 3.27 (1H, t, J = 9.3 Hz), 3.34-3.44 (2H, m), 3.53-3.62 (1H, m), 4.93 (2H, s), 7.12-7.15 (1H, m), 7.26-7.31 (1H, m), 7.40-7.51 (3H, m).

IR (KBr): 3350, 2972, 2869, 2773, 2218, 1610, 1540, 1507, 1487 cm⁻¹.

元素分析値: C₂₁H₂₄N₆O₂•0.25H₂O として

理論値: C, 66.21%; H, 6.48%; N, 22.06%

実測値: C, 66.42%; H, 6.42%; N, 21.83%.

[0330] [実施例30]

2-ベンジルオキシメチル-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 30)

2-ヒドロキシメチル-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 29) 150 mg (0.40 mmol) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液に -15°C にて水素化ナトリウム 17.5 mg (60%, 0.44 mmol) を加え同温にて 5 分間攪拌した。次いでベンジルブロミド 56.9 μ l (0.48 mmol) を加えた後、室温にて 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物をクロロホルムに溶解後、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (1:0 → 100:1 v/v) 溶出部より標記化合物 75 mg (40%) を黄色固体として得

た。

MS(FAB)m/z: 467 (M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.56-1.70 (1H, m), 1.91-2.01 (1H, m), 2.13 (6H, s), 2.28 (3H, s), 2.54-2.67 (1H, m), 3.16 (1H, t, J= 9.5 Hz), 3.32-3.46 (2H, m), 3.61-3.71 (1H, m), 4.76 (2H, s), 4.83 (2H, s), 7.10-7.18 (1H, m), 7.23-7.51 (9H, m).

IR(KBr): 2944, 2866, 2214, 1609, 1508, 1093 cm⁻¹.

元素分析値: C₂₈H₃₀N₆Oとして

理論値: C, 72.08%; H, 6.48%; N, 18.01%

実測値: C, 72.02%; H, 6.54%; N, 17.52%.

[0331] [実施例31]

2-フルオロメチル-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 31)

ジエチルアミノ硫黄トリフロリド53.3 mg (0.33 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に -10°C にて 2-ヒドロキシメチル-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 29) 100 mg (0.27 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液を滴下した。 -10°C にて 1 時間攪拌後、反応液に水 (1 ml) を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (10:1 v/v) 溶出部より標記化合物 25 mg (20%) を淡黄色固体として得た。

MS(FAB)m/z: 379 (M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.57-1.71 (1H, m), 1.93-2.04 (1H, m), 2.14 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.55-2.67 (1H, m), 3.18 (1H, t, J= 9.5 Hz), 3.34-3.45 (2H, m), 3.61-3.71 (1H, m), 5.54 (1H s), 5.70 (1H, s), 7.12-7.17 (1H, m), 7.23-7.30 (1H, m), 7.42-7.53 (3H, m).

IR(KBr): 2946, 2770, 2216, 1608, 1514, 1372 cm⁻¹.

[0332] [実施例32]

2-シアノメチル-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-6-フェニル-

[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 32)

2-ヒドロキシメチル-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 29) 186 mg (0.49 mmol) に4規定塩酸のジオキサン溶液1.24 ml (4.94 mmol) を加え、さらにクロロホルムおよびメタノールを加えて溶解した。室温で10分間攪拌後減圧下濃縮し、得られた残留物に塩化チオニル10 mlを加えて40分間加熱還流した。放冷後、減圧下乾固した。得られた残留物のエタノール (3 ml) 溶液を、シアン化カリウム225 mg (3.46 mmol) の水 (0.5 ml) 溶液に氷冷下滴下し、同温にて1時間攪拌した後室温まで昇温し一晩攪拌した (途中、水 (0.5 ml) を加えた)。さらに60°Cにて6時間攪拌した (途中、シアン化カリウム96.5 mg (1.48 mmol) を追加した)。水素化ナトリウム17.5 mg (60%, 0.44 mmol) を加え同温にて5分間攪拌した。放冷後、反応液を減圧下留去し得られた残留物にクロロホルム-メタノールの混合溶液 (10:1 v/v) で洗浄し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し (2回)、クロロホルム-メタノール (200:1 → 100:1 → 50:1 v/v) さらにクロロホルム-メタノール (100:1 v/v) で溶出し、次いでプレパラティブTLC (クロロホルム-メタノール (10:1 v/v) にて展開) にて分離精製して標記化合物66 mg (35%) を得た。

MS (FAB) m/z : 386 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.50-1.64 (1H, m), 1.88-1.99 (1H, m), 2.07 (6H, s), 2.21 (3H, s), 2.49-2.60 (1H, m), 3.08 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.31-3.40 (2H, m), 3.59-3.69 (1H, m), 3.99 (2H, s), 7.05-7.09 (1H, m), 7.16-7.22 (1H, m), 7.34-7.45 (3H, m).

IR (KBr): 2950, 2769, 2210, 1607, 1517, 1365 cm⁻¹.

元素分析値: C₂₂ H₂₃ N₇ • 0.25H₂Oとして

理論値: C, 67.76%; H, 6.07%; N, 25.14%

実測値: C, 67.86%; H, 5.96%; N, 24.82%.

[0333] [実施例33]

7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-6-フェニル-2-i-プロペニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 33)

5-クロロ-7-メチル-6-フェニル-2-i-プロペニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-

カルボニトリル (I-120) 200 mg (0.648 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液に(3S)-ジメチルアミノピロリジン81.4 mg (0.713 mmol) およびトリエチルアミン173 μ l (1.30 mmol)を加え80-90°Cにて6時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(100:1 v/v)溶出部より標記化合物195 mg (78%)を淡黄色固体として得た。

MS (FAB) m/z: 387 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.55-1.71 (1H, m), 1.92-2.03 (1H, m), 2.15 (6H, s), 2.27 (6H, s), 2.56-2.67 (1H, m), 3.22-3.37 (2H, m), 3.47-3.61 (2H, m), 5.46 (1H, m), 6.36 (1H, m), 7.12-7.18 (1H, m), 7.23-7.30 (1H, m), 7.39-7.50 (3H, m).

IR (KBr): 3055, 2978, 2950, 2867, 2817, 2768, 2211, 1610, 1538, 1509, 1476 cm⁻¹.

元素分析値: C₂₃ H₂₆ N₆ • 0.25 H₂ O

理論値: C, 70.65%; H, 6.83%; N, 21.49%

実測値: C, 71.01%; H, 6.74%; N, 21.73%.

[0334] [実施例34]

2-(2-ベンジルオキシエチル)-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 34)

2-(2-ベンジルオキシエチル)-5-クロロ-7-メチル-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-121) 250 mg (0.621 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (2.5 ml) 溶液に(3S)-ジメチルアミノピロリジン86.6 μ l (0.683 mmol) およびトリエチルアミン173 μ l (1.24 mmol)を加え80-90°Cにて1時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(100:1 v/v)溶出部より標記化合物256 mg (86%)を黄土色固体として得た。

MS (FAB) m/z: 481 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.54-1.68 (1H, m), 1.91-2.00 (1H, m), 2.13 (6H, s), 2.26 (3H,

s), 2.54–2.64 (1H, m), 3.15 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.25 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.28–3.36 (1H, m), 3.42 (1H, dd, J = 6.6, 9.9 Hz), 3.57–3.64 (1H, m), 4.01 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.59 (2H, s), 7.10–7.15 (1H, m), 7.23–7.50 (9H, m).

IR(KBr): 2970, 2779, 2210, 1606, 1505 cm^{-1} .

元素分析値: $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 71.80%; H, 6.75%; N, 17.32%

実測値: C, 71.91%; H, 6.65%; N, 17.32%.

[0335] [実施例35]

2-(2-ヒドロキシエチル)-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 35)

2-(2-ベンジルオキシエチル)-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 34) 900 mg (1.87 mmol) のメタノール (9 ml) とテトラヒドロフラン (9 ml) の混合溶液に4規定塩酸のジオキサン溶液 2.81 ml (11.2 mmol) を加え5分間攪拌後、減圧下濃縮した。得られた残留物をメタノール (8 ml) に溶解し、5%パラジウム炭素触媒 360 mg を加え、水素雰囲気 (4.5 atm) 下、室温にて1.25時間攪拌した。触媒をろ去後、減圧下溶媒を留去し、得られた残留物をクロロホルムに溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (100:1 → 50:1 → 20:1 v/v) 溶出部より標記化合物 383 mg (53%) を黄色固体として得た。

MS(FAB) m/z: 391 (M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.54–1.69 (1H, m), 1.91–2.02 (1H, m), 2.14 (6H, s), 2.27 (3H, s), 2.54–2.65 (1H, m), 3.12–3.19 (1H, m), 3.17 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.31–3.38 (1H, m), 3.43 (1H, dd, J = 6.9, 9.9 Hz), 3.57–3.66 (1H, m), 4.09 (2H, t, J = 5.6 Hz), 7.11–7.15 (1H, m), 7.23–7.26 (1H, m), 7.40–7.51 (3H, m).

IR(KBr): 3145, 2957, 2877, 2213, 1608, 1508 cm^{-1} .

元素分析値: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O} \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 63.98%; H, 6.96%; N, 20.35%

実測値: C, 64.06%; H, 6.46%; N, 20.13%.

[0336] [実施例36]

2-(2-ベンジルオキシエチル)-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 36)

5-クロロ-2-(2-クロロエチル)-7-メチル-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-122) 36 mg (0.11 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (0.4 ml) 溶液に(3S)-ジメチルアミノピロリジン15.2 μ l (0.12 mmol) およびトリエチルアミン30.3 μ l (0.22 mmol) を加え80-90°Cにて40分間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (100:3 v/v) 溶出部より標記化合物26 mg (59%) を黄色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 409 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.54-1.70 (1H, m), 1.91-2.03 (1H, m), 2.15 (6H, s), 2.26 (3H, s), 2.55-2.66 (1H, m), 3.22 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.30-3.48 (2H, m), 3.39 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.28-3.36 (1H, m), 3.42 (1H, dd, J = 6.6, 9.9 Hz), 3.57-3.64 (1H, m), 4.01 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.53-3.64 (1H, m), 4.03 (2H, t, J = 6.9 Hz), 7.10-7.16 (1H, m), 7.23-7.26 (1H, m), 7.40-7.53 (3H, m).

IR (KBr): 2958, 2769, 2211, 1607, 1508, 1271, 702 cm⁻¹.

[0337] [実施例37]

2-[5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-8-シアノ-7-メチル-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-2-メチルプロピオン酸メチルエステル (# 37)

2-[5-クロロ-8-シアノ-7-メチル-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-2-メチルプロピオン酸メチルエステル (I-123) 70 mg (0.19 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に(3S)-ジメチルアミノピロリジン60 μ l (0.45 mmol) を加え80-90°Cにて5時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

一に付し、クロロホルム-メタノール(50:1 v/v)溶出部より標記化合物76 mg(90%)を黄土色固体として得た。

MS(FAB)m/z: 447(M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.60(1H, m), 1.75(6H, s), 1.97(1H, m), 2.14(6H, s), 2.24(3H, s), 2.60(1H, m), 3.20(1H, dd, J = 8.7, 9.9 Hz), 3.36(1H, m), 3.46-3.61(2H, m), 3.72(3H, s), 7.13(1H, m), 7.24(1H, m), 7.38-7.49(3H, m).

IR(KBr): 2765, 2215, 1734, 1607, 1508, 1475, 1355, 1266, 1145 cm⁻¹.

元素分析値: C₂₅H₃₀N₆O₂として

理論値: C, 67.24%; H, 6.77%; N, 18.82%

実測値: C, 67.14%; H, 6.77%; N, 18.74%.

[0338] [実施例38]

2-[5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-8-シアノ-7-メチル-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-2-メチルプロピオン酸(# 38)

2-[5-クロロ-8-シアノ-7-メチル-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-2-メチルプロピオン酸のメチルエステルとエチルエステルの混合物(I-123)82 mg(0.22 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)溶液に(3S)-ジメチルアミノピロリジン70 μl(0.55 mmol)を加え80-90℃にて5時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(50:1 v/v)溶出部より標記化合物のエステル体(エチルエステルとメチルエステルの混合物)108 mgを淡褐色結晶として得た。このうち90 mgをメタノール(4 ml)に溶解し水(1 ml)を加えた後1時間加熱還流した。放冷後、室温にて水酸化ナトリウム54 mg(1.35 mmol)を加え同温で5日間攪拌した。減圧下濃縮後、得られた残留物を水に溶解しエーテルで洗浄し、ついで水層を1規定塩酸にてpH 7.0に調製しこれをクロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して標記化合物81 mgを無色固体として得た。

MS(FAB)m/z: 433(M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.58(3H, s), 1.64(3H, s), 1.74(1H, m), 1.94(1H, m), 2.20(

3H, s), 2.43 (6H, s), 2.97 (1H, m), 3.23 (2H, m), 3.50 (1H, dd, J = 7.2, 11.7 Hz), 4.00 (4H, brs), 4.09 (1H, dd, J = 6.0, 11.7 Hz), 7.21–7.25 (2H, m), 7.42–7.50 (3H, m).

IR(KBr): 3434, 2976, 2216, 1606, 1536, 1508, 1481, 1351, 1267 cm^{-1} .

元素分析値: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 63.35%; H, 6.76%; N, 18.47%

実測値: C, 63.58%; H, 6.42%; N, 18.24%.

[0339] [実施例39]

2-(2-ベンジルオキシ-1,1-ジメチルエチル)-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 39)

2-(2-ベンジルオキシ-1,1-ジメチルエチル)-5-クロロ-7-メチル-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-124) 1.60 g (3.70 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液に(3S)-ジメチルアミノピロリジン 600 μl (4.6 mmol) およびトリエチルアミン 1.3 ml (9.20 mmol) を加え 80–90°C にて 4 時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム–メタノール (100:1 v/v) 溶出部より標記化合物 1.78 g (95%) を淡黄色結晶として得た。

MS(FAB) m/z: 509 (M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.49 (6H, s), 1.61 (1H, m), 1.93 (1H, m), 2.14 (6H, s), 2.41 (3H, s), 2.60 (1H, m), 3.23 (1H, dd, J = 9.0, 9.9 Hz), 3.31 (1H, m), 3.48–3.59 (2H, m), 3.78 (2H, s), 4.55 (2H, m), 7.10–7.48 (10H, m).

IR(KBr): 2869, 2207, 1604, 1537, 1504, 1468, 1349, 1091 cm^{-1} .

元素分析値: $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}$ として

理論値: C, 73.20%; H, 7.13%; N, 16.52%

実測値: C, 73.04%; H, 7.11%; N, 16.38%.

[0340] [実施例40]

2-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-

イル]-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル(# 40)

2-(2-ベンジルオキシ-1,1-ジメチルエチル)-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル(# 39)
1.40 g (2.80 mmol) をメタノール (14 ml) とテトラヒドロフラン (14 ml) の混合液に溶解し、4規定塩酸のジオキサン溶液 4.1 ml (16.4 mmol) を加え室温にて10分間攪拌後、減圧下濃縮した (トルエン共沸を2回実施した)。得られた残留物をメタノール (30 ml) に溶解し、5%パラジウム炭素触媒 560 mg を加え、水素雰囲気 (4.5 atm) 下、室温にて30分間攪拌した。触媒をろ去後、減圧下溶媒を留去し、得られた残留物をクロロホルムに溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (50:1 v/v) 溶出部より標記化合物 1.0 g (87%) を淡黄色結晶として得た。

MS (FAB) m/z : 419 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (6H, s), 1.63 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.15 (6H, s), 2.25 (3H, s), 2.61 (1H, m), 3.22 (1H, dd, J = 8.7, 10.2 Hz), 3.35 (1H, m), 3.44-3.60 (2H, m), 3.76 (1H, s), 3.86 (1H, brs), 7.11-7.14 (1H, m), 7.23-7.26 (1H, m), 7.39-7.50 (3H, m).

IR (KBr): 3155, 2965, 2214, 1603, 1536, 1503, 1469, 1347, 1065 cm⁻¹.

元素分析値: C₂₄H₃₀N₆O₂•0.25H₂O として

理論値: C, 68.14%; H, 7.27%; N, 19.87%

実測値: C, 68.17%; H, 7.21%; N, 19.39%.

[0341] [実施例41]

2-[2-(4-フルオロベンジルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル(# 41)

5-クロロ-2-[2-(4-フルオロベンジルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]-7-メチル-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-125) 170 mg (0.38 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に (3S)-ジメチルアミノピロリジン 120 μ l (0.95

mmol)を加え70–80°Cにて6時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム–メタノール(50:1 v/v)溶出部より標記化合物170 mg(85%)を淡黄色結晶として得た。

MS(FAB)m/z: 527(M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.49(6H, s), 1.61(1H, m), 1.95(1H, m), 2.14(6H, s), 2.25(3H, s), 2.59(1H, m), 3.24(1H, m), 3.32(1H, m), 3.47–3.57(2H, m), 3.76(2H, s), 4.50(2H, m), 6.95–7.02(2H, m), 7.10–7.14(1H, m), 7.21–7.29(3H, m), 7.40–7.49(3H, m).

IR(KBr): 2969, 2210, 1604, 1537, 1508, 1476, 1350, 1086 cm⁻¹.

元素分析値: C₃₁H₃₅N₆Oとして

理論値: C, 70.70%; H, 6.70%; N, 15.96%

実測値: C, 70.54%; H, 6.70%; N, 15.87%.

[0342] [参考例126]

2-(4-フルオロフェニル)-3-オキシブチロニトリル(I-126)

エタノール(130 ml)および金属ナトリウム5.68 g(0.247 mol)から調製したナトリウムエトキシドのエタノール溶液に4-フルオロフェニルアセトニトリル22.8 ml(0.19 mol)および酢酸エチル29.7 mlを加えた後6時間加熱還流した。放冷後、減圧下濃縮し得られた残留物に飽和食塩水およびクロロホルムを加え有機層を分取した。1規定塩酸および飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去した。得られた残留物にn-ヘキサン–イソプロピルエーテル(1:1 v/v)を加え析出した結晶をろ取して標記化合物9.83 g(29%)を淡黄色固体として得た。またろ液の溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム溶出部より標記化合物5.11 g(15%)を淡橙色固体として得た。

MS(FAB)m/z: 178(M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.29(3H, s), 4.67(1H, s), 7.10–7.17(2H, m), 7.35–7.42(2H, m).

[0343] [参考例127]

2-(4-フルオロフェニル)-3-メトキシブト-2-エンニトリル (I-127)

2-(4-フルオロフェニル)-3-オキシブチロニトリル (I-126) 1.0 g (5.64 mmol) のオルト酢酸トリメチル (20 ml) 溶液を7時間加熱還流した (途中、オルト酢酸トリメチル (20 ml) 追加した)。放冷後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (5:1 → 4:1 v/v) 溶出部より標記化合物 809 mg (75%) を黄色油状物として得た。

MS (FAB) m/z: 192 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.05 (0.6H, s), 2.45 (2.4H, s), 3.87 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.98-7.09 (2H, m), 7.21-7.28 (0.4H, m), 7.54-7.61 (1.6H, m).

[0344] [参考例128]

5-アミノ-2-tert-ブチル-6-(4-フルオロフェニル)-7-メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-128)

3-tert-ブチル-5-シアノメチル-1H-[1,2,4]トリアゾール (I-83) 500 mg (3.04 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を-30℃に冷却し、2.0Mのリチウムジイソプロピルアミドのヘプタン-テトラヒドロフラン-エチルベンゼンの混合溶液 3.35 ml (6.70 mmol) を滴下した。同温にて30分間攪拌した後、2-(4-フルオロフェニル)-3-メトキシブト-2-エンニトリル (I-127) 582 mg (3.04 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を滴下し、そのまま-30℃にて一晩攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム溶出部より標記化合物 175 mg (17%) を黄褐色固体として得た。

MS (FAB) m/z: 324 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 2.30 (3H, s), 5.44 (2H, brs), 7.21-7.32 (4H, m).

[0345] [参考例129]

2-tert-ブチル-5-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)-7-メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-129)

アセトニトリル (3 ml) に亜硝酸tert-ブチル 93.8 μl (0.789 mmol) および塩化銅(II)

84.8 mg (0.631 mmol)を加えて75°Cにて5分間攪拌した。これに5-アミノ-2-tert-ブチル-6-(4-フルオロフェニル)-7-メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-128) 170 mg (0.526 mmol)を加え75°Cにて1時間攪拌した。放冷後、減圧下濃縮し得られた残留物に0.5規定塩酸を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-n-ヘキサン(10:1 v/v)より標記化合物99 mg (55%)を黄色固体として得た。

MS (FAB) m/z: 343 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.51 (9H, s), 2.41 (3H, s), 7.17-7.29 (4H, m).

[0346] [実施例42]

2-tert-ブチル-6-(4-フルオロフェニル)-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 42)

2-tert-ブチル-5-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)-7-メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-129) 92 mg (0.268 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド(1 ml)溶液に(3S)-ジメチルアミノピロリジン37.5 μl (0.295 mmol) およびトリエチルアミン74.8 μl (0.537 mmol)を加え80-90°Cにて30分間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(1:0 → 100:1 v/v)溶出部より標記化合物97 mg (86%)を黄色固体として得た。

MS (FAB) m/z: 403 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 1.56-1.71 (1H, m), 1.93-2.04 (1H, m), 2.18 (6H, s), 2.23 (3H, s), 2.58-2.69 (1H, m), 3.27-3.36 (2H, m), 3.49-3.60 (2H, m), 7.07-7.26 (4H, m).

IR (KBr): 2965, 2209, 1606, 1494, 1225 cm⁻¹.

元素分析値: C₂₄ H₂₉ FN₆

理論値: C, 68.55%; H, 6.95%; N, 19.98%

実測値: C, 68.45%; H, 6.98%; N, 19.78%.

[0347] [参考例130 & 131]

2-tert-ブチル-5-クロロ-7-メチル-6-(4-ニトロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-130) および 2-tert-ブチル-5-クロロ-7-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-131)

2-tert-ブチル-5-クロロ-7-メチル-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-116) 510 mg (1.57 mmol) の四塩化炭素 (1 ml) 懸濁液に無水酢酸 163 μ l (1.73 mmol) を加え 0°C に冷却した。激しく撹拌しながら発煙硝酸 510 μ l をゆっくり滴下した (途中、四塩化炭素 (2 ml) を追加した)。滴下後、0°C にて 20 分間撹拌した後、室温にて 15 分間撹拌した。発煙硝酸 510 μ l を室温にて追加しそのまま 10 分間撹拌後、反応液を氷水に注いだ。飽和重曹水で中和した後クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 回実施) に付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (5:1 v/v) 溶出部より標記化合物 (I-130) 185 mg (32%) および (I-131) 286 mg (49%) をそれぞれ淡黄色固体として得た。

(I-130)

MS (FAB) m/z: 370 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.52 (9H, s), 2.42 (3H, s), 7.44–7.50 (4H, m), 8.40–8.47 (2H, m).

(I-131)

MS (FAB) m/z: 370 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.52 (9H, s), 2.43 (3H, s), 7.60 (1H, dt, J = 1.4, 8.0 Hz), 7.78 (1H, t, J = 8.0 Hz), 8.16 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.39–8.43 (1H, m).

[0348] [実施例43]

2-tert-ブチル-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-6-(4-ニトロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 43)

2-tert-ブチル-5-クロロ-7-メチル-6-(4-ニトロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-130) 170 mg (0.46 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に (3S)-ジメチルアミノピロリジン 64.2 μ l (0.506 mmol) およびトリエチルアミン 128

μ l (0.919 mmol)を加え80–90°Cにて45分間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム–メタノール(1:0 → 100:1 v/v)溶出部より標記化合物175 mg (85%)を黄色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 448 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (9H, s), 1.60–1.75 (1H, m), 1.95–2.04 (1H, m), 2.18 (6H, s), 2.24 (3H, s), 2.60–2.70 (1H, m), 3.27–3.53 (3H, m), 3.61 (1H, dd, J = 6.6, 9.9 Hz), 7.34–7.39 (1H, m), 7.47–7.51 (1H, m), 8.30–8.40 (2H, m).

IR (KBr): 2968, 2212, 1606, 1514, 1493, 1455, 1350 cm⁻¹.

元素分析値: C₂₄H₂₉N₇O₂として

理論値: C, 64.41%; H, 6.53%; N, 21.91%

実測値: C, 64.33%; H, 6.55%; N, 21.57%.

[0349] [実施例44]

2-tert-ブチル-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-6-(3-ニトロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル(#44)

2-tert-ブチル-5-クロロ-7-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-131) 256 mg (0.692 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (2.5 ml) 溶液に(3S)-ジメチルアミノピロリジン96.6 μ l (0.761 mmol) およびトリエチルアミン193 μ l (1.38 mmol)を加え80–90°Cにて40分間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム–メタノール(1:0 → 100:1 v/v)溶出部より標記化合物289 mg (93%)を黄色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 448 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (9H, s), 1.60–1.75 (1H, m), 1.93–2.04 (1H, m), 2.15 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.24 (1.5H, s), 2.25 (1.5H, s), 2.58–2.71 (1H, m), 3.24–3.37 (2H, m), 3.43–3.55 (1H, m), 3.57–3.69 (1H, m), 7.50–7.55 (0.5H, m), 7.63–7.73 (1.5H,

m), 8.05 (0.5H, t, J = 1.8 Hz), 8.16 (0.5H, t, J = 1.8 Hz), 8.27–8.35 (1H, m).

IR(KBr): 2963, 2211, 1605, 1530, 1513, 1495, 1351 cm^{-1} .

元素分析値: $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 61.92%; H, 6.71%; N, 21.06%

実測値: C, 62.05%; H, 6.28%; N, 20.97%.

[0350] [実施例45]

6-(4-アミノフェニル)-2-tert-ブチル-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 45)

2-tert-ブチル-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-6-(4-ニトロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 43) 90 mg (0.201 mmol) を4規定塩酸のジオキサン溶液 (1 ml) 中数分間超音波処理し溶解した。減圧下濃縮し得られた残留物をメタノール (5 ml) に溶解し、5%パラジウム炭素触媒 26 mg を加え水素雰囲気下、常圧、室温にて1.5時間攪拌した。触媒をろ去後、減圧下溶媒を留去し、得られた残留物に酢酸エチルを加え、10%炭酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (100:1 → 50:1 v/v) 溶出部より標記化合物 61 mg (73%) を淡黄色固体として得た。

MS(FAB) m/z: 418 (M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 1.54–1.70 (1H, m), 1.92–2.03 (1H, m), 2.19 (6H, s), 2.26 (3H, s), 2.57–2.68 (1H, m), 3.28–3.56 (4H, m), 3.80 (2H, brs), 6.68–6.77 (2H, m), 6.84–6.88 (1H, m), 6.93–6.98 (1H, m).

IR(KBr): 3462, 3356, 3223, 2964, 2866, 2819, 2771, 2217, 1628, 1602, 1535, 1507, 1474, 1458 cm^{-1} .

元素分析値: $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_7 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 66.87%; H, 7.60%; N, 22.75%

実測値: C, 66.80%; H, 7.27%; N, 22.48%.

[0351] [実施例46]

6-(3-アミノフェニル)-2-tert-ブチル-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]

ル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 46)

2-tert-ブチル-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-6-(3-ニトロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 44) 58 mg (0.13 mmol) を4規定塩酸のジオキサン溶液 (1 ml) 中数分間超音波処理し溶解した。減圧下濃縮し得られた残留物をメタノール (5 ml) に溶解し、5%パラジウム炭素触媒 16 mg を加え水素雰囲気下、常圧、室温にて2.5時間撹拌した。触媒をろ去後、減圧下溶媒を留去し、得られた残留物に酢酸エチルを加え、10%炭酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (100:1 → 50:1 v/v) 溶出部より標記化合物 33.2 mg (61%) を淡黄色固体として得た。

MS (FAB) m/z: 418 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 1.58-1.73 (1H, m), 1.94-2.05 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.27 (1.5H, s), 2.28 (1.5H, s), 2.59-2.72 (1H, m), 3.34-3.68 (4H, m), 3.77 (2H, brs), 6.41-6.44 (0.5H, m), 6.47-6.53 (1H, m), 6.58-6.62 (0.5H, m), 6.68-6.73 (1H, m), 7.16-7.24 (1H, m).

IR (KBr): 3468, 3365, 3229, 2966, 2775, 2217, 1631, 1602, 1535, 1508, 1475, 1453 cm⁻¹.

元素分析値: C₂₄H₃₁N₇・H₂Oとして

理論値: C, 66.18%; H, 7.64%; N, 22.51%

実測値: C, 66.62%; H, 7.28%; N, 22.19%.

[0352] [実施例47]

2-tert-ブチル-5-[(2-N',N'-ジエチルアミノ)エチルアミノ]-7-メチル-6-フェニル
[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 47)

2-tert-ブチル-5-クロロ-7-メチル-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-116) 200 mg (0.62 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液にN,N-ジエチルエチレンジアミン 143 mg (1.23 mmol) を加え80-90℃にて2.5時間撹拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減

圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(200:1 v/v)溶出部より標記化合物160 mg(64%)を淡黄色固体として得た。

MS(FAB)m/z: 405 (M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.96(6H, t, J = 7.2 Hz), 1.47(9H, s), 2.22(3H, s), 2.38-2.45(6H, m), 2.85(2H, q, J = 5.3 Hz), 7.19(1H, brs), 7.23-7.27(2H, m), 7.43-7.48(3H, m).

IR(KBr): 2964, 2816, 2215, 1614, 1556 cm⁻¹.

元素分析値: C₂₄H₃₂N₆として

理論値: C, 71.25%; H, 7.97%; N, 20.77%

実測値: C, 71.07%; H, 8.01%; N, 20.68%.

[0353] [実施例48]

2-tert-ブチル-7-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)-6-フェニル [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 48)

2-tert-ブチル-5-クロロ-7-メチル-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-116) 400 mg(1.23 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(40 ml)溶液にピペラジン530 mg(6.16 mmol)およびトリエチルアミン343 μl(2.46 mmol)を加え80-90°Cにて2.5時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(1:0 → 100:1 → 100:3 v/v)溶出部より標記化合物432 mg(94%)を淡黄色固体として得た。

MS(FAB)m/z: 375 (M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.48(9H, s), 2.23(3H, s), 2.85-2.90(4H, m), 3.00-3.05(4H, m), 7.16-7.19(2H, m), 7.38-7.51(3H, m).

IR(KBr): 2965, 2219, 1607, 1512, 1440, 1204 cm⁻¹.

元素分析値: C₂₂H₂₆N₆・1.5H₂Oとして

理論値: C, 65.81%; H, 7.28%; N, 20.93%

実測値: C, 65.25%; H, 6.48%; N, 20.54%.

[0354] [実施例49]

2-tert-ブチル-7-メチル-5-[(3S)-メチルアミノピロリジン-1-イル]-6-フェニル [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 49)

2-tert-ブチル-5-クロロ-7-メチル-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-116) 150 mg (0.461 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に(3S)-メチルアミノピロリジン 51 mg (0.507 mmol) およびトリエチルアミン 122 μ l (0.922 mmol) を加え 80-90°C にて 3 時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (50:1 \rightarrow 30:1 v/v) 溶出部より標記化合物 95 mg (53%) を淡緑色結晶として得た。

MS (FAB) m/z : 389 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (9H, s), 1.57-1.70 (1H, m), 1.78-2.03 (2H, m), 2.16 (6H, s), 2.25 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.10-3.19 (1H, m), 3.23-3.34 (2H, m), 3.37-3.50 (2H, m), 7.12-7.22 (2H, m), 7.36-7.50 (3H, m).

IR (KBr): 2967, 2206, 1606, 1537, 1509, 1495, 1458, 1440 cm⁻¹.

元素分析値: C₂₃ H₂₈ N₆ \cdot 0.5 H₂ O として

理論値: C, 69.49%; H, 7.35%; N, 21.14%

実測値: C, 69.71%; H, 7.17%; N, 21.07%.

[0355] < 参考例132-147、実施例50-57 >

[0356] [表2]

| 置換基R基 | γ | ϕ | δ | ϵ |
|-----------|----------|--------|----------|------------|
| Me | I-77 | I-132 | I-140 | #50 |
| i-Pr | I-80 | I-133 | I-141 | #51 |
| n-Bu | I-81 | I-134 | I-142 | #52 |
| i-Bu | I-82 | I-135 | I-143 | #53 |
| t-Bu | I-83 | I-136 | I-144 | #54 |
| 2-pyridyl | I-84 | I-137 | I-145 | #55 |
| 3-pyridyl | I-85 | I-138 | I-146 | #56 |
| 4-pyridyl | I-86 | I-139 | I-147 | #57 |

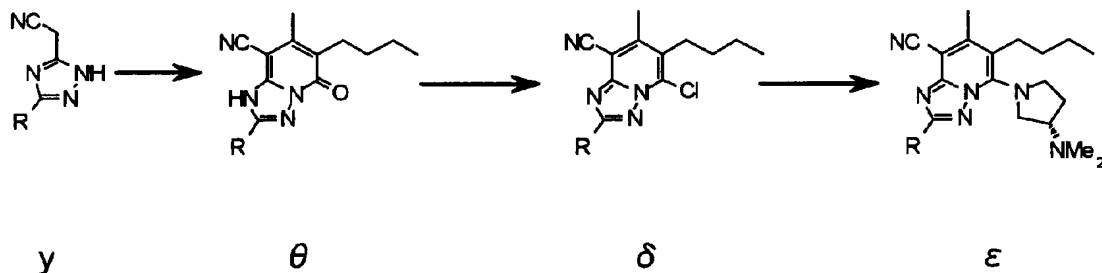
[0357] 上記表2中、Meはメチル基、

Prはプロピル基、

Buはブチル基を表す。

また表1において、 y 、 θ 、 δ 及び ε は次の化学式に示されるものである。

[0358] [化38]



[0359] [参考例132]

6-n-ブチル-5-ヒドロキシ-2,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-132)

5-シアノメチル-3-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール (I-77) 1.00 g (8.19 mmol)、2-アセチルヘキサン酸エチルエステル 1.59 g (8.52 mmol) および酢酸アンモニウム 1.31 g (17.0 mmol) の混合物を 150°C にて 1 時間加熱した。冷却後、水を加え析出した結晶をろ取し、さらにアセトニトリルで洗浄した。これをろ取、乾燥して標記化合物 884 mg (44%) を無色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 245 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 0.95 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.32–1.54 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.61 (2H, t, J = 7.6 Hz).

[0360] [参考例133]

6-n-ブチル-7-メチル-2-i-プロピル-5-オキシ-1,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-133)

(5-イソプロピル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-アセトニトリル (I-80) 750 mg (5.0 mmol)、2-アセチルヘキサン酸エチルエステル 970 mg (5.2 mmol) および酢酸アンモニウム 800 mg (10.4 mmol) の混合物を 150°C にて 1 時間加熱した。冷却後、水を加え

析出した結晶をろ取し、さらにアセトニトリルで洗浄した。これをろ取、乾燥して標記化合物640 mg (47%)を淡桃色結晶として得た。

MS (FAB) m/z : 273 (M+1)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.87 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.31 (4H, m), 2.26 (3H, s), 2.46 (2H, m), 2.96 (1H, sep, J = 6.9 Hz).

[0361] [参考例134]

2,6-ジ-n-ブチル-7-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-134)

3-n-ブチル-5-シアノメチル-1H-[1,2,4]トリアゾール (I-81) 1.0 g (6.09 mmol)、2-アセチルヘキサン酸エチルエステル1.19 g (6.39 mmol) および酢酸アンモニウム986 mg (12.8 mmol) の混合物を150°Cにて2時間加熱した。冷却後、水を加え析出した結晶をろ取し、さらにアセトニトリルで洗浄した。これをろ取、乾燥して標記化合物703 mg (40%)を淡桃色結晶として得た。

MS (FAB) m/z : 287 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 0.93-0.97 (6H, m), 1.35-1.47 (6H, m), 1.73-1.83 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.62 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.81 (2H, t, J = 7.7 Hz).

[0362] [参考例135]

2-i-ブチル-6-n-ブチル-7-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-135)

(5-イソブチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-アセトニトリル (I-82) 750 mg (5.00 mmol)、2-アセチルヘキサン酸エチルエステル970 mg (5.20 mmol) および酢酸アンモニウム800 mg (10.4 mmol) の混合物を150°Cにて1時間加熱した。冷却後、水を加え析出した結晶をろ取し、さらにアセトニトリルで洗浄した。これをろ取、乾燥して標記化合物610 mg (43%)を淡桃色結晶として得た。

MS (FAB) m/z : 287 (M+1)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.88 (3H, t, J = 6.9 Hz), 0.94 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.31 (4H, m), 2.13 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.53 (2H, m), 2.65 (2H, d, J = 7.2 Hz).

[0363] [参考例136]

2-i-ブチル-6-n-ブチル-7-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-136)

3-tert-ブチル-5-シアノメチル-1H-[1,2,4]トリアゾール (I-83) 1.0 g (6.09 mmol)、2-アセチルヘキサン酸エチルエステル 1.19 g (6.39 mmol) および酢酸アンモニウム 986 mg (12.8 mmol) の混合物を 150°C にて 3.5 時間加熱した。冷却後、反応残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (100:0 → 98:2 → 95:5 v/v) で溶出し、さらにアセトニトリルで洗浄した。これをろ取、乾燥して標記化合物 1.09 g (63%) を淡黄土色固体として得た。

MS (FAB) m/z: 287 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.93 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.35-1.53 (13H, m), 2.41 (3H, s), 2.70 (2H, t, J = 7.4 Hz).

[0364] [参考例137]

6-n-ブチル-5-ヒドロキシ-7-メチル-2-(2-ピリジル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-137)

[5-(2-ピリジル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-アセトニトリル (I-84) 500 mg (2.70 mmol)、2-アセチルヘキサン酸エチルエステル 523 mg (2.81 mmol) および酢酸アンモニウム 433 mg (5.62 mmol) の混合物を 150°C にて 20 分間加熱した。2-アセチルヘキサン酸エチルエステル 950 mg (5.10 mmol) および酢酸アンモニウム 433 mg (5.62 mmol) を追加してさらに 150°C にて 1 時間加熱した。冷却後、水およびエタノールを加え析出した結晶をメタノール (72 ml) とクロロホルム (36 ml) の混合溶液中 80°C にて 5 分間加熱した。ついで室温にて 1 時間攪拌し析出した結晶をろ取、乾燥して標記化合物 227 mg (27%) を無色固体として得た。

MS (FAB) m/z: 308 (M+1)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.90 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.22-1.50 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.43-2.65 (2H, m), 7.38-7.49 (1H, m), 7.84-7.95 (1H, m), 8.13-8.21 (1H, m), 8.63-8.71 (1H, m).

[0365] [参考例138]

6-n-ブチル-5-ヒドロキシ-7-ジメチル-2-(3-ピリジル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン

-8-カルボニトリル(I-138)

[5-(3-ピリジル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-アセトニトリル(I-85) 700 mg (3.78 mmol)、2-アセチルヘキサノ酸エチルエステル733 mg (3.93 mmol) および酢酸アンモニウム606 mg (7.86 mmol) の混合物を150℃にて1.5時間加熱した。冷却後、アセトニトリルおよびエタノールを加え析出した結晶をろ取、乾燥して標記化合物887 mg (76%) を無色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 308 (M+1)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.89 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.24-1.48 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.42-2.61 (2H, m), 7.44-7.58 (1H, m), 8.38-8.49 (1H, m), 8.57-8.68 (1H, m), 9.21-9.32 (1H, m).

[0366] [参考例139]

6-n-ブチル-5-ヒドロキシ-7-ジメチル-2-(4-ピリジル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-139)

[5-(4-ピリジル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-アセトニトリル(I-86) 800 mg (4.32 mmol)、2-アセチルヘキサノ酸エチルエステル837 mg (4.50 mmol) および酢酸アンモニウム693 mg (8.99 mmol) の混合物を150℃にて30分間加熱した。冷却後、エタノール、アセトニトリルおよび水を加え析出した結晶をろ取、乾燥して標記化合物1.01 g (76%) を無色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 308 (M+1)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.89 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.24-1.46 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.45-2.60 (2H, m), 7.99-8.09 (2H, m), 8.60-8.73 (2H, m).

[0367] [参考例140]

6-n-ブチル-5-クロロ-2,7-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-140)

6-n-ブチル-5-ヒドロキシ-2,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-132) 800 mg (3.27 mmol) を塩化ホスホリル (5 ml) 中1時間加熱還流した。冷却後、塩化ホスホリルを減圧下留去し、得られた残留物に氷水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して

標記化合物768 mg (89%)を淡黄色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 263 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.00 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.42–1.64 (4H, m), 2.67 (3H, s), 2.73 (3H, s), 2.81–2.93 (3H, m).

[0368] [参考例141]

6-n-ブチル-5-クロロ-7-メチル-2-i-プロピル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-141)

6-n-ブチル-7-メチル-2-i-プロピル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-133) 500 mg (1.80 mmol)を塩化ホスホリル (5 ml) 中1時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去し、得られた残留物に氷水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して標記化合物768 mg (89%)を褐色結晶として得た。

MS (FAB) m/z : 291 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.00 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.45 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.52 (4H, m), 2.72 (3H, s), 2.87 (2H, m), 3.33 (1H, sep, J = 6.9 Hz).

[0369] [参考例142]

2,6-ジ-n-ブチル-5-クロロ-7-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-142)

2,6-ジ-n-ブチル-7-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-134) 500 mg (1.75 mmol)を塩化ホスホリル (3 ml) 中2.5時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去し、得られた残留物に氷水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して標記化合物532 mg (100%)を淡黄色結晶として得た。

MS (FAB) m/z : 305 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.94–1.03 (6H, m), 1.38–1.58 (6H, m), 1.80–1.90 (2H, m), 2.72 (3H, s), 2.87 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.97 (2H, t, J = 7.8 Hz).

[0370] [参考例143]

2-i-ブチル-6-n-ブチル-5-クロロ-7-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カル

ボニトリル (I-143)

2-*i*-ブチル-6-*n*-ブチル-7-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリジン-8-カルボニトリル (I-135) 500 mg (1.70 mmol) を塩化ホスホリル (3 ml) 中 2.5 時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去し、得られた残留物に氷水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して標記化合物 546 mg (100%) を褐色結晶として得た。

MS (FAB) m/z : 305 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.00 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.01 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.53 (4H, m), 2.30 (2H, m), 2.73 (3H, s), 2.85 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.87 (2H, t, $J = 7.2$ Hz).

[0371] [参考例144]

2-tert-ブチル-6-*n*-ブチル-5-クロロ-7-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリジン-8-カルボニトリル (I-144)

2-*i*-ブチル-6-*n*-ブチル-7-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリジン-8-カルボニトリル (I-136) 900 mg (3.14 mmol) を塩化ホスホリル (5 ml) 中 1.5 時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去し、得られた残留物に氷水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して標記化合物 939 mg (98%) を淡褐色結晶として得た。

MS (FAB) m/z : 305 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.00 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.45-1.60 (13H, m), 2.71 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J = 7.8$ Hz).

[0372] [参考例145]

6-*n*-ブチル-5-クロロ-7-メチル-2-(2-ピリジル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリジン-8-カルボニトリル (I-145)

6-*n*-ブチル-5-クロロ-7-メチル-2-(2-ピリジル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリジン-8-カルボニトリル (I-137) 200 mg (0.651 mmol) を塩化ホスホリル (8 ml) 中 2 時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去し、得られた残留物に氷水を加え、さらに飽和重曹水にて pH 7 としてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して標記化合物 233 mg (100%) を黄色油

状物として得た。

MS (FAB) m/z : 326 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.02 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.43–1.67 (4H, m), 2.77 (3H, s), 2.87–2.95 (2H, m), 7.42–7.51 (1H, m), 7.86–7.97 (1H, m), 8.42–8.50 (1H, m), 8.82–8.93 (1H, m).

[0373] [参考例146]

6-n-ブチル-5-クロロ-7-メチル-2-(3-ピリジル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-146)

6-n-ブチル-5-クロロ-7-メチル-2-(3-ピリジル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-138) 700 mg (2.28 mmol) を塩化ホスホリル (5 ml) 中2時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去し、得られた残留物に氷水を加え、さらに飽和重曹水にてpH 7としてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (50:1 v/v) 溶出部より標記化合物201 mg (27%) を黄色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.98–1.07 (3H, m), 1.45–1.65 (4H, m), 2.76 (3H, s), 2.86–2.96 (2H, m), 7.41–7.48 (1H, m), 8.58–8.65 (1H, m), 8.70–8.77 (1H, m), 9.53–9.58 (1H, m).

[0374] [参考例147]

6-n-ブチル-5-クロロ-7-メチル-2-(4-ピリジル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-147)

6-n-ブチル-5-クロロ-7-メチル-2-(4-ピリジル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-139) 910 mg (2.96 mmol) を塩化ホスホリル (10 ml) 中2時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去し、得られた残留物に氷水を加え、さらに飽和重曹水にてpH 8としてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して粗製の標記化合物1.09 gを得た。これはそのまま次の反応に用いた。

[0375] [実施例50]

6-n-ブチル-2,7-ジメチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-[1,2,4]トリアゾ
ロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル(# 50)

6-n-ブチル-5-クロロ-2,7-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-140) 500 mg (1.90 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド(6 ml) 溶液に(3S)-ジメチルアミノピロリジン239 mg (2.09 mmol) およびトリエチルアミン530 μ l (3.80 mmol) を加え80-90°Cにて5.5時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(100:1 v/v) 溶出部より標記化合物515 mg (80%) を黄色固体として得た。

MS (FAB) m/z: 341 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.93 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.36-1.54 (4H, m), 1.97-2.12 (1H, m), 2.22-2.39 (7H, m), 2.56 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.68-2.80 (2H, m), 3.02-3.14 (1H, m), 3.43-3.54 (2H, m), 3.57-3.66 (1H, m), 3.73-3.84 (1H, m).

IR (KBr): 2953, 2868, 2815, 2768, 2222, 1616, 1508, 1475 cm⁻¹.

元素分析値: C₁₉ H₂₈ N₆ として

理論値: C, 67.03%; H, 8.29%; N, 24.68%

実測値: C, 66.99%; H, 8.38%; N, 25.01%.

[0376] [実施例51]

6-n-ブチル-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-2-i-プロピル
-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル(# 51)

6-n-ブチル-5-クロロ-7-メチル-2-i-プロピル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-141) 400 mg (1.40 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド(4 ml) 溶液に(3S)-ジメチルアミノピロリジン220 μ l (1.70 mmol) およびトリエチルアミン480 μ l (3.40 mmol) を加え80-90°Cにて5.5時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(50:1 v/v) 溶出部より標記化

合物515 mg (83%)を赤色油状物として得た。

MS (FAB) m/z : 369 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.97 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.43 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.45 (4H, m), 2.04 (1H, m), 2.27 (1H, m), 2.33 (6H, s), 2.68 (3H, s), 2.74 (2H, m), 3.12 (1H, m), 3.26 (1H, sep, J = 6.9 Hz), 3.43 (1H, t, J = 8.1 Hz), 3.52 (3H, dt, J = 2.7, 8.7 Hz), 3.71 (2H, m).

IR (neat): 2920, 2233, 1613, 1532, 1504, 1470, 1348 cm⁻¹.

[0377] [実施例52]

2,6-ジ-n-ブチル-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 52)

2,6-ジ-n-ブチル-5-クロロ-7-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-142) 400 mg (1.31 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液に(3S)-ジメチルアミノピロリジン183 μ l (1.44 mmol) およびトリエチルアミン366 μ l (2.62 mmol)を加え80-90°Cにて3.5時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (99:1 v/v) 溶出部より標記化合物461 mg (92%)を黄色油状物として得た。

MS (FAB) m/z : 383 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.94-0.99 (6H, m), 1.38-1.51 (6H, m), 1.78-1.89 (2H, m), 1.98-2.11 (1H, m), 2.22-2.33 (1H, s), 2.33 (6H, s), 2.64 (3H, s), 2.68-2.77 (2H, m), 2.92 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.05-3.15 (1H, m), 3.43-3.53 (2H, m), 3.64 (1H, t, J = 7.8 Hz), 3.71-3.80 (1H, m).

IR (neat): 2918, 2843, 2223, 1614, 1461 cm⁻¹.

[0378] [実施例53]

2-i-ブチル-6-n-ブチル-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 53)

2-i-ブチル-6-n-ブチル-5-クロロ-7-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カ

ルボニトリル (I-143) 400 mg (1.31 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液に (3S)-ジメチルアミノピロリジン 190 μ l (1.50 mmol) およびトリエチルアミン 420 μ l (3.00 mmol) を加え 80–90°C にて 5 時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム–メタノール (75:1 v/v) 溶出部より標記化合物 480 mg (97%) を赤色油状物として得た。

MS (FAB) m/z : 383 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.97 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.46 (4H, m), 2.05 (1H, m), 2.26 (1H, m), 2.33 (6H, s), 2.64 (3H, s), 2.75 (2H, m), 2.79 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.11 (1H, m), 3.45 (2H, m), 3.70 (2H, m).

IR (neat): 2956, 2905, 2223, 1612, 1504, 1469, 1349 cm⁻¹.

[0379] [実施例54]

2-tert-ブチル-6-n-ブチル-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]
-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 54)

2-tert-ブチル-6-n-ブチル-5-クロロ-7-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-144) 600 mg (1.97 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (6 ml) 溶液に (3S)-ジメチルアミノピロリジン 275 μ l (2.17 mmol) およびトリエチルアミン 549 μ l (3.94 mmol) を加え 80–90°C にて 4 時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム–メタノール (99:1 v/v) 溶出部より標記化合物 723 mg (97%) を赤色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 383 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.97 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.36–1.55 (13H, m), 1.97–2.11 (1H, m), 2.21–2.34 (1H, m), 2.34 (6H, s), 2.63 (3H, s), 2.68–2.77 (2H, m), 3.14 (1H, quint, J = 8.1 Hz), 3.40 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.53 (1H, dt, J = 2.4, 8.6 Hz), 3.66–3.74 (2H, m).

IR(KBr): 2956, 2869, 2772, 2216, 1607 cm^{-1} .

元素分析値: $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_6 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 68.27%; H, 8.98%; N, 21.71%

実測値: C, 68.45%; H, 8.89%; N, 21.85%.

[0380] [実施例55]

6-n-ブチル-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-2-(2-ピリジル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 55)

6-n-ブチル-5-クロロ-7-メチル-2-(2-ピリジル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-145) 163 mg (0.50 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に (3S)-ジメチルアミノピロリジン 68.6 mg (0.60 mmol) およびトリエチルアミン 133 μl (1.00 mmol) を加え 80-90°C にて 6 時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (100:1 \rightarrow 97:3 v/v) 溶出部より標記化合物 63.7 mg (32%) を黄色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 404 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.39-1.60 (4H, m), 2.03-2.24 (2H, m), 2.28-2.45 (7H, m), 2.69 (3H, s), 2.72-2.86 (2H, m), 3.09-3.25 (1H, m), 3.53-3.66 (2H, m), 3.66-3.79 (1H, m), 3.88-4.01 (1H, m), 7.35-7.44 (1H, m), 7.79-7.91 (1H, m), 8.32-8.42 (1H, m), 8.76-8.89 (1H, m).

IR(KBr): 2957, 2822, 2773, 2218, 1611, 1532, 1504, 1478, 1415 cm^{-1} .

元素分析値: $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_7 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 67.70%; H, 7.29%; N, 24.03%

実測値: C, 67.66%; H, 7.24%; N, 23.86%.

[0381] [実施例56]

6-n-ブチル-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-2-(3-ピリジル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 56)

6-n-ブチル-5-クロロ-7-メチル-2-(3-ピリジル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-

カルボニトリル (I-146) 130 mg (0.399 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液に(3S)-ジメチルアミノピロリジン 54.7 mg (0.479 mmol) およびトリエチルアミン 106 μ l (0.798 mmol) を加え 80–90°C にて 6 時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム–メタノール (100:1 \rightarrow 97:3 v/v) 溶出部より標記化合物 145 mg (90%) を黄色固体として得た。

MS (FAB) m/z: 404 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.94 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.38–1.60 (4H, m), 2.03–2.19 (1H, m), 2.28–2.49 (7H, m), 2.68 (3H, s), 2.72–2.86 (2H, m), 3.08–3.23 (1H, m), 3.46–3.65 (2H, m), 3.69–3.91 (2H, m), 7.38–7.47 (1H, m), 8.55–8.64 (1H, m), 8.67–8.75 (1H, m).

IR (KBr): 2957, 2822, 2773, 2218, 1611, 1532, 1504, 1478, 1415 cm⁻¹.

元素分析値: C₂₃H₂₉N₇ として

理論値: C, 68.46%; H, 7.24%; N, 24.30%

実測値: C, 68.26%; H, 7.24%; N, 24.28%.

[0382] [実施例 57]

6-n-ブチル-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-2-(4-ピリジル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 57)

6-n-ブチル-5-クロロ-7-メチル-2-(4-ピリジル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-147) 1.09 g (3.34 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に(3S)-ジメチルアミノピロリジン 405 mg (3.55 mmol) およびトリエチルアミン 786 μ l (5.92 mmol) を加え 80–90°C にて 6 時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム–メタノール (100:1 \rightarrow 97:3 v/v) 溶出部より標記化合物 388 mg (32%, I-139 からの収率) を黄色固体として得た。

MS (FAB) m/z: 404 (M+1)⁺.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.99 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.38–1.58 (4H, m), 2.03–2.21 (1H, m), 2.26–2.48 (7H, m), 2.68 (3H, s), 2.73–2.85 (2H, m), 3.07–3.22 (1H, m), 3.50–3.64 (2H, m), 3.68–3.77 (1H, m), 3.78–3.91 (1H, m), 8.14–8.22 (2H, m), 8.72–8.81 (2H, m).

IR(KBr): 2949, 2868, 2812, 2778, 2754, 2225, 1617, 1502, 1476 cm^{-1} .

元素分析値: $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_7 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 67.70%; H, 7.29%; N, 24.03%

実測値: C, 67.71%; H, 7.05%; N, 24.02%.

[0383] [参考例148]

2-tert-ブチル-5-ヒドロキシ-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-148)

3-tert-ブチル-5-シアノメチル-1H-[1,2,4]トリアゾール(I-83) 490 mg (3.00 mmol) のテトラヒドロフラン(30 ml)溶液に、窒素雰囲気下 -40°C にて2.0Mのリチウムジイソプロピルアミドのヘプタン-テトラヒドロフラン-エチルベンゼンの混合溶液 3.3 ml (6.6 mmol)を滴下した。同温にて30分間攪拌後、3-メトキシ-2-フェニルアクリル酸エチル 0.58 g (3.0 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液を滴下した後、同温にて一夜攪拌しさらに室温に室温に昇温して一夜攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(10:1 v/v)溶出部より標記化合物112 mg (13%)を無色固体として得た。

MS(FAB) m/z : 293 ($M+1$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$: 1.42 (9H, s), 7.24–7.29 (1H, m), 7.35–7.40 (2H, m), 7.68–7.71 (2H, m), 7.99 (1H, s).

[0384] [参考例149]

2-tert-ブチル-5-クロロ-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-149)

2-tert-ブチル-5-ヒドロキシ-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボ

ニトリル(I-148) 80 mg (0.27 mmol)を塩化ホスホリル(5 ml)中5.5時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去し、得られた残留物に氷水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して標記化合物95 mg(100%)を黄色固体として得た。

MS(FAB)m/z: 311 (M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.54(9H, s), 7.44-7.54(5H, m), 7.96(1H, s).

[0385] [実施例58]

2-tert-ブチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル(# 58)

2-tert-ブチル-5-クロロ-6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-149) 85 mg (0.27 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)溶液に(3S)-ジメチルアミノピロリジン41 μl(0.32 mmol)およびトリエチルアミン56 μl(0.40 mmol)を加え80-90℃にて3.5時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(50:1 v/v)溶出部より粗製の標記化合物を得た。これをジエチルエーテル(5 ml)に溶解し、4規定塩酸の酢酸エチル溶液0.25 ml(1.0 mmol)を加えて室温にて5分間攪拌した。析出した結晶をろ取して標記化合物の塩酸塩84 mg(73%)を無色固体として得た。

MS(FAB)m/z: 389(-HCl) (M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.56(9H, s), 2.32(1H, m), 2.74(1H, m), 2.79(3H, t, J = 4.2 Hz), 2.87(3H, d, J = 4.2 Hz), 3.47(1H, m), 3.68(1H, m), 3.97(1H, m), 4.08(1H, m), 4.41(1H, m), 7.38-7.53(5H, m), 7.77(1H, m), 12.84(1H, brs).

IR(KBr): 3417, 2965, 2222, 1604, 1513, 1444, 1357, 1207 cm⁻¹.

元素分析値: C₂₃ H₂₈ N₆ · HCl · 1.25H₂Oとして

理論値: C, 61.73%; H, 7.10%; N, 18.57%; Cl, 7.92%

実測値: C, 61.34%; H, 6.69%; N, 18.57%; Cl, 8.70%.

[0386] [参考例150]

6-ベンジル-2-tert-ブチル-5-ヒドロキシ-7-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-150)

3-tert-ブチル-5-シアノメチル-1H-[1,2,4]トリアゾール (I-83) 990 mg (6.00 mmol)、2-ベンジル-3-オキソ酢酸エチルエステル 1.45 g (6.60 mmol) および酢酸アンモニウム 1.02 g (13.2 mmol) の混合物を 160°C にて 30 分間加熱した。冷却後、アセトニトリルを加え析出した結晶をろ取、乾燥して標記化合物 726 mg (38%) を無色結晶として得た。

MS (FAB) m/z : 321 (M+1)⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.40 (9H, s), 2.29 (3H, s), 3.92 (2H, s), 7.10–7.24 (5H, m)

.

[0387] [参考例151]

6-ベンジル-2-tert-ブチル-5-クロロ-7-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-151)

6-ベンジル-2-tert-ブチル-5-ヒドロキシ-7-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-150) 650 mg (2.00 mmol) を塩化ホスホリル (10 ml) 中 4 時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去し、得られた残留物に氷水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して標記化合物 687 mg (100%) を淡黄色結晶として得た。

MS (FAB) m/z : 339 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.52 (9H, s), 2.59 (3H, s), 4.30 (2H, s), 7.05–7.08 (2H, m), 7.21–7.33 (3H, m).

[0388] [実施例59]

6-ベンジル-2-tert-ブチル-7-メチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 59)

6-ベンジル-2-tert-ブチル-5-クロロ-7-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-151) 150 mg (0.44 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に (3S)-ジメチルアミノピロリジン 67 μ l (0.53 mmol) およびトリエチルアミン 92 μ l (0.66 mmol) を加え 70–80°C にて 6 時間撹拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた

残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(50:1 v/v)溶出部より標記化合物161 mg(88%)を紫色固体として得た。

MS(FAB)m/z: 417 (M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.48(9H, s), 1.88-2.00(1H, m), 2.11-2.21(1H, m), 2.29(6H, s), 2.47(3H, s), 3.08(1H, brs), 3.38-3.52(2H, m), 3.62-3.71(2H, m), 4.18(2H, s), 7.02(2H, d, J = 6.6 Hz), 7.14-7.30(3H, m).

IR(KBr): 2962, 2218, 1606, 1508, 1472, 1450, 1209 cm⁻¹.

元素分析値: C₂₅H₃₂N₆・0.25H₂Oとして

理論値: C, 71.31%; H, 7.78%; N, 19.96%

実測値: C, 71.35%; H, 7.74%; N, 19.48%.

[0389] [参考例152]

2-ベンジル-3-オキソペンタン酸メチルエステル(I-152)

3-オキソペンタン酸メチルエステル7.26 g(55.8 mmol)のアセトン(100 ml)溶液に炭酸カリウム(10 g)およびベンジルブロミド7.96 ml(66.9 mmol)を加え15時間加熱還流した。放冷後、反応液をろ過し、ろ液の溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(9:1 v/v)溶出部より標記化合物7.08 g(58%)を無色油状物として得た。これはそのままつぎの反応に用いた。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.99(3H, t, J = 7.3 Hz), 2.25-2.37(1H, m), 2.50-2.62(1H, m), 3.16(2H, d, J = 7.6 Hz), 3.68(3H, s), 3.80(3H, t, J = 7.6 Hz), 7.14-7.29(5H, m).

[0390] [参考例153]

6-ベンジル-2-tert-ブチル-7-エチル-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-153)

3-tert-ブチル-5-シアノメチル-1H-[1,2,4]トリアゾール(I-83)990 mg(6.00 mmol)、2-ベンジル-3-オキソペンタン酸メチルエステル(I-152)1.45 g(6.60 mmol)および酢酸アンモニウム1.02 g(13.2 mmol)の混合物を160℃にて40分間加熱した。冷却後、

シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(100:1 v/v)溶出部より標記化合物442 mg(22%)を無色結晶として得た(アセトニトリルで結晶化した)。

MS(FAB)m/z: 335(M+1)⁺.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.01(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.40(9H, s), 2.65(2H, q, J = 7.5 Hz), 3.92(2H, s), 7.10-7.24(5H, m).

[0391] [参考例154]

6-ベンジル-2-tert-ブチル-5-クロロ-7-エチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-154)

6-ベンジル-2-tert-ブチル-7-エチル-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-153) 400 mg(1.20 mmol)を塩化ホスホリル(10 ml)中4時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去し、得られた残留物に氷水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して標記化合物444 mg(100%)を無色結晶として得た。

MS(FAB)m/z: 353(M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.19(3H, t, J = 7.5 Hz), 1.52(9H, s), 2.97(2H, q, J = 7.5 Hz), 4.32(2H, s), 7.04-7.07(2H, m), 7.23-7.32(3H, m).

[0392] [実施例60]

6-ベンジル-2-tert-ブチル-7-エチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル(# 60)

6-ベンジル-2-tert-ブチル-5-クロロ-7-エチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル(I-154) 150 mg(0.43 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)溶液に(3S)-ジメチルアミノピロリジン67 μl(0.53 mmol)およびトリエチルアミン92 μl(0.66 mmol)を加え70-80°Cにて6時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(50:1 v/v)溶出部より標記化合物144 mg(78%)を無色固体として得た。

MS(FAB)m/z: 431(M+1)⁺.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.19 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.48 (9H, s), 1.84–1.97 (1H, m), 2.08–2.17 (1H, m), 2.29 (6H, s), 2.87 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.05 (1H, brs), 3.34–3.45 (2H, m), 3.58–3.66 (2H, m), 4.19 (2H, s), 7.00–7.04 (2H, m), 7.17–7.29 (3H, m).

IR(KBr): 2966, 2221, 1604, 1507, 1492, 1458, 1209 cm^{-1} .

[0393] [参考例155]

2-tert-ブチル-6-エチル-5-ヒドロキシ-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-155)

3-tert-ブチル-5-シアノメチル-1H-[1,2,4]トリアゾール (I-83) 1.00 g (6.00 mmol)、2-ベンゾイル酪酸エチルエステル 1.45 g (6.60 mmol) および酢酸アンモニウム 1.02 g (13.2 mmol) の混合物を 150°C にて 5 時間加熱した。冷却後、クロロホルムに溶解し水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (100:1 v/v) 溶出部より標記化合物 152 mg (8%) を淡青色固体として得た (アセトニトリルで結晶化した)。

MS (FAB) m/z : 321 ($M+1$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 0.87 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.41 (9H, s), 2.22 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.28–7.31 (2H, m), 7.43–7.54 (3H, m).

[0394] [参考例156]

2-tert-ブチル-5-クロロ-6-エチル-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-156)

2-tert-ブチル-6-エチル-5-ヒドロキシ-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-155) 120 mg (0.37 mmol) を塩化ホスホリル (5 ml) 中 5 時間加熱還流した。冷後、塩化ホスホリルを減圧下留去し、得られた残留物に氷水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (100:1 v/v) 溶出部より標記化合物 90 mg (72%) を無色結晶として得た。

MS (FAB) m/z : 339 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.03 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.52 (9H, s), 2.70 (2H, q, J = 7.5 Hz), 7.30–7.34 (2H, m), 7.53–7.57 (3H, m).

[0395] [実施例61]

2-tert-ブチル-6-エチル-5-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-7-フェニル-
-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (# 61)

2-tert-ブチル-5-クロロ-6-エチル-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリル (I-156) 76 mg (0.22 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に (3S)-ジメチルアミノピロリジン 31 μ l (0.24 mmol) およびトリエチルアミン 46 μ l (0.33 mmol) を加え 70–80°C にて 3 時間 攪拌 した。冷却後、反応液を減圧下濃縮し得られた残留物をクロロホルムで溶解し飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム–メタノール (50:1 v/v) 溶出部より粗製の標記化合物を得た。これをジエチルエーテル (5 ml) に溶解し、4 規定塩酸の酢酸エチル溶液 0.25 ml (1.0 mmol) を加えて室温にて 5 分間攪拌した。析出した結晶をろ取して標記化合物の塩酸塩 80 mg (80%) を無色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 417 (–HCl) (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.91 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.50 (9H, s), 2.59–2.78 (4H, m), 2.93 (6H, dd, J = 4.5, 18.3 Hz), 3.64–3.72 (1H, m), 3.79–3.87 (1H, m), 4.01–4.25 (3H, m), 7.27–7.31 (2H, m), 7.51–7.53 (3H, m), 13.09 (1H, brs).

IR (KBr): 3402, 2966, 2224, 1607, 1505, 1443, 1247 cm^{–1}.

元素分析値: C₂₅ H₃₂ N₆ · 1.25HCl · 1.5H₂O として

理論値: C, 61.38%; H, 7.47%; N, 17.18%; Cl, 9.06%

実測値: C, 61.50%; H, 7.18%; N, 17.12%; Cl, 9.19%.

[0396] [参考例157]

5-tert-ブチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (I-157)

エタノール (150 ml) および金属ナトリウム 2.30 g (0.1 mol) から調製したナトリウムエトキシドのエタノール溶液に、ピナコロン 12.7 ml (0.1 mol) およびしゅう酸ジエチル 13.6

ml (0.1 mol) を氷冷下滴下した後、室温にて3.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し得られた残留物に氷冷下酢酸 (46 ml) を加えた。ついでヒドラジーン水和物 6.69 ml (80%min., 0.11 mol) を氷冷下滴下した後、40℃にて3時間攪拌した。放冷後、減圧下濃縮乾固し得られた残留物に水を加え不溶物をろ取、乾燥して標記化合物 12.6 g (64%) を無色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 197 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.25-1.42 (12H, m), 4.36 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.64 (1H, s).

[0397] [参考例158]

5-tert-ブチル-3-ヒドロキシメチル-1H-ピラゾール (I-158)

5-tert-ブチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (I-157) 12.0 g (61.1mmol) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に-5℃にて水素化リチウムアルミニウム 3.48 g (純度80%、73.3 mmol) のテトラヒドロフラン (180 ml) 溶液を内温15℃以下に保ちながら滴下した。室温で一夜攪拌した後、含水テトラヒドロフランを加え溶媒を減圧下留去した。得られた残留物に酢酸エチルおよび飽和(+)-酒石酸ナトリウム水溶液を加え不溶物をろ去した。ろ液の有機層を分取し飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して標記化合物 8.33 g (88%) を無色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 155 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.29 (9H, s), 4.65 (2H, s), 6.03 (1H, s), 6.71 (2H, brs).

[0398] [参考例159]

5-tert-ブチル-3-クロロメチル-1H-ピラゾール 一塩酸塩 (I-159)

5-tert-ブチル-3-ヒドロキシメチル-1H-ピラゾール (I-158) 8.33 g (54 mmol) を4規定塩酸のジオキサン溶液 134 ml (0.54 mol) に溶解し10分間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残留物に塩化チオニル (60 ml) を加え75℃にて20分間攪拌した。放冷後、減圧下濃縮して得られた残留物をジエチルエーテルで洗浄して標記化合物 9.42 g (83%) を淡黄色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 173 (-HCl) (M+1)⁺.

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.41 (9H, s), 4.80 (2H, s), 6.73 (1H, s).

[0399] [参考例160]

(5-tert-ブチル-1H-ピラゾール-3-イル)アセトニトリル(I-160)

シアン化カリウム19.2 g (0.295 mol) の水 (23 ml) 溶液に氷冷下5-tert-ブチル-3-クロメチル-1H-ピラゾール 一塩酸塩 (I-159) 8.80 g (42.1 mmol) のエタノール (80 ml) 溶液を滴下し、同温で1時間攪拌後さらに室温にて4.5時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を留去した。得られた残留物をクロロホルムで洗浄し再度、不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (100:1 v/v) 溶出部より標記化合物5.87 g (85%) を黄色固体として得た。

MS (FAB) m/z : 164 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.33 (9H, s), 3.74 (2H, s), 6.10 (1H, s).

[0400] [参考例161]

 α -アセチルフェニルアセトニトリル(I-161)

エタノール (150 ml) および金属ナトリウム6.38 g (0.277 mol) から調製したナトリウムエトキシドのエタノール溶液にフェニルアセトニトリル25 g (0.213 mol) および酢酸エチル33mlを加えた後3時間加熱還流した。放冷後、減圧下濃縮し得られた残留物に水およびジクロロメタンを加え有機層を分取した。1規定塩酸および飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (5:1 → 3:1 v/v) 溶出部より標記化合物3.15 g (9%) を無色油状物として得た。

MS (FAB) m/z : 160 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.27 (3H, s), 4.68 (1H, s), 7.36-7.52 (5H, m).

[0401] [参考例162]

1, 6- β -グルカン合成阻害という作用メカニズムに基づく抗真菌作用を広スペクトルで、かつ特異的または選択的に発現し得るような化合物を提供し、このような化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を含有する抗真菌剤を提供する。

3-メトキシ-2-フェニル-2-ブテンニトリル(I-162)

α -アセチルフェニルアセトニトリル (I-161) 25.0 g (0.157 mol) をオルト酢酸トリメチル140 ml (1.21 mol) 中6時間加熱還流した。放冷後、減圧下濃縮し得られた残留物

をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(10:1 → 5:1 v/v) 溶出部より標記化合物15.4 g (57%)を淡黄色油状物として得た。

MS (FAB) m/z: 174 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.45 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.18-7.26 (1H, m), 7.26-7.37 (2H, m), 7.58-7.64 (2H, m).

[0402] [参考例163]

7-アミノ-2-tert-ブチル-5-メチル-6-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-カルボニトリル (I-163)

(5-tert-ブチル-1H-ピラゾール-3-イル)アセトニトリル (I-160) 300 mg (1.84 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に窒素雰囲気下、-30℃にて2.0Mのリチウムジイソプロピルアミドのヘプタン-テトラヒドロフラン-エチルベンゼンの混合溶液 2.02 ml (4.05 mmol) を滴下し同温で30分間攪拌した。3-メトキシ-2-フェニル-2-ブテンニトリル (I-162) 318 mg (1.84 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を-30℃にて滴下し同温にて4時間攪拌し、ついで0℃まで昇温し15時間攪拌した。酢酸エチルを加え有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (8:1 → 6:1 v/v) 溶出部より標記化合物235 mg (42%)を淡黄色固体として得た。

MS (FAB) m/z: 305 (M+1)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.42 (9H, s), 2.25 (3H, s), 5.48 (2H, brs), 6.44 (1H, s), 7.23-7.30 (2H, m), 7.42-7.56 (3H, m).

[0403] [実施例62 & 63]

2-tert-ブチル-5-メチル-7-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-6-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-カルボニトリル (# 62) および 2-tert-ブチル-3-クロロ-5-メチル-7-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-6-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-カルボニトリル (# 63)

亜硝酸tert-ブチル88 μl (0.74 mmol) および塩化銅(II) 80 mg (0.59 mmol) を窒素雰囲気下アセトニトリル (3 ml) 中75℃にて数分間加熱した。そこに7-アミノ-2-tert-ブチル-5-メチル-6-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-カルボニトリル (I-163) 150 mg (

0.49 mmol)を加え、同温にて1時間撹拌した。クロロホルムを加え有機層を1規定塩酸および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(8:1 v/v)溶出部より主生成物を得た。これをN,N-ジメチルホルムアミド(2 ml)に溶解し、(3S)-ジメチルアミノピロリジン21 mg(0.185 mmol)およびトリエチルアミン41 μ l(0.308 mmol)を加え80-90°Cにて4時間撹拌した。冷却後、反応液に酢酸エチルを加え飽和食塩水で洗浄し有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(200:1 \rightarrow 100:1 v/v)溶出部より標記化合物(# 62: 23 mg、黄色固体; # 63: 24.8 mg、黄色固体)をそれぞれ得た。

[0404] # 62:

MS(FAB)m/z: 402(M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.42(9H, s), 1.50-1.70(1H, m), 1.88-1.97(1H, m), 2.17(6H, s), 2.20(3H, s), 2.63-2.75(1H, m), 3.16-3.26(2H, m), 3.38-3.59(2H, m), 6.45(1H, s), 7.09-7.23(2H, m), 7.35-7.47(3H, m).

IR(KBr): 2960, 2865, 2817, 2768, 2209, 1603, 1515, 1468, 1443 cm⁻¹.

63:

MS(FAB)m/z: 436(M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.50(9H, s), 1.55-1.75(1H, m), 1.87-2.02(1H, m), 2.15(6H, s), 2.23(3H, s), 2.58-2.70(1H, m), 3.09-3.23(2H, m), 3.37-3.58(2H, m), 7.07-7.23(2H, m), 7.36-7.47(3H, m).

IR(KBr): 2965, 2864, 2816, 2770, 2212, 1599, 1514, 1470, 1442 cm⁻¹.

[0405] [参考例164]

3-クロロメチル-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル塩酸塩(I-164)

文献(Synthesis, 448, (1978))記載の方法に従い合成した3-ヒドロキシメチル-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル16.0 g(86.9 mmol)に4規定塩酸のジオキサン溶液(220 ml)を加え室温にて20分間撹拌した。反応液にエーテルを加え20分間撹拌した後、析出した結晶をろ取した(原料の塩酸塩、18.4 g, 96%)。この塩酸塩

18 g (81.6 mmol) に塩化チオニル (90 ml) を加え 70°C にて 3 時間攪拌した。放冷後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物にエーテルを加え析出した結晶をろ取して標記化合物 18.7 g (96%) を得た。

MS (FAB) m/z : 203 ($-HCl$) ($M+1$)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.75 (3H, s), 4.41 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.99 (2H, s), 13.22 (2H, brs).

[0406] [参考例165]

5-シアノメチル-3-メチル-1H-ピラゾロ-4-カルボン酸エチル (I-165)

3-クロロメチル-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル塩酸塩 (I-164) 18.0 g (75.3 mmol) のエタノール (150 ml) 溶液をシアン化カリウム 34.5 g (0.53 mol) の水 (50 ml) 溶液に氷冷下 1 時間かけて滴下し同温にて 1 時間、さらに室温にて 4 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (40:1 v/v) 溶出部より標記化合物 12.2 g (84%) を無色結晶として得た。

MS (FAB) m/z : 194 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.39 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.56 (3H, s), 4.01 (2H, s), 4.33 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 11.04 (1H, brs).

[0407] [参考例166]

7-アミノ-4-シアノ-2,5-ジメチル-6-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル (I-166)

ジイソプロピルアミン 4.7 ml (33.0 mmol) のテトラヒドロフラン (170 ml) 溶液に -30°C にて 1.55 mol/l の *n*-ブチルリチウムの *n*-ヘキサン溶液 21.3 ml (33.0 mmol) を加え同温にて 1 時間攪拌した。次いで、5-シアノメチル-3-メチル-1H-ピラゾロ-4-カルボン酸エチル (I-165) 2.9 g (15.0 mmol) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液を 10 分間以上かけて滴下し同温にて 1 時間攪拌した後、3-メトキシ-2-フェニル-2-ブテンニトリル (I-162) 2.60 g (15.0 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を 10 分間以上かけて滴下し同温にて 2 時間、さらに 0°C にて 15 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで

乾燥し溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル(1:1 v/v)溶出部より標記化合物750 mg(15%)を褐色固体として得た。

MS(FAB)*m/z*: 335(M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.45(3H, q, J = 7.2 Hz), 2.35(3H, s), 2.67(3H, s), 4.48(2H, q, J = 7.2 Hz), 5.61(2H, brs), 7.27-7.30(2H, m), 7.45-7.58(3H, m).

[0408] [参考例167]

7-クロロ-4-シアノ-2,5-ジメチル-6-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル(I-167)

亜硝酸tert-ブチル320 μl(2.69 mmol)および塩化銅(II) 289 mg(2.15 mmol)を窒素雰囲気下アセトニトリル(12 ml)中70°Cにて数分間加熱した。そこに7-アミノ-4-シアノ-2,5-ジメチル-6-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル(I-166) 600 mg(1.79 mmol)を加え、同温にて1時間攪拌した。放冷後、減圧下溶媒を留去し得られた残留物にクロロホルムを加え有機層を1規定塩酸および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル(8:1 v/v)溶出部より標記化合物274 mg(41%)を淡黄色固体として得た。

MS(FAB)*m/z*: 354(M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.46(3H, q, J = 7.2 Hz), 2.45(3H, s), 2.74(3H, s), 4.50(2H, q, J = 7.2 Hz), 7.19-7.28(2H, m), 7.48-7.59(3H, m).

[0409] [実施例64]

4-シアノ-7-[(3S)-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-2,5-ジメチル-6-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル(# 64)

7-クロロ-4-シアノ-2,5-ジメチル-6-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル(I-167) 262 mg(0.741 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)に溶解し、(3S)-ジメチルアミノピロリジン102 mg(0.889 mmol)およびトリエチルアミン197 μl(1.48 mmol)を加え80-90°Cにて4.5時間攪拌した。冷却後、反応液に酢酸エチルを加え飽和食塩水で洗浄し有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得

られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(100:1 v/v)溶出部より標記化合物281 mg(88%)を淡茶色固体として得た。

MS(FAB)m/z: 432(M+1)⁺.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.44(3H, q, J = 7.1 Hz), 1.56-1.72(1H, m), 1.88-2.00(1H, m), 2.14(6H, s), 2.31(9H, s), 2.60-2.70(4H, m), 3.11-3.23(2H, m), 3.33-3.53(2H, m), 4.49(2H, q, J = 7.1 Hz), 7.08-7.14(1H, m), 7.20-7.28(1H, m), 7.35-7.51(3H, m).

IR(KBr): 2970, 2953, 2814, 2763, 2214, 1706, 1595, 1512, 1483, 1465 cm⁻¹.

元素分析値: C₂₅H₂₉N₅O₂として

理論値: C, 69.58%; H, 6.77%; N, 16.23%

実測値: C, 69.43%; H, 6.77%; N, 16.22%.

[0410] [試験例1]

本発明化合物の抗真菌活性の測定法は、日本医真菌学会標準化委員会、1999年真菌誌 40, 243-246 に準じて行い(アラマーブルー)、薬剤無添加発育を陽性コントロールとして、これに対する50%もしくは80%増殖抑制(GI50, GI80)濃度(μg/ml)を測定した。結果を表3に示す。

[0411] [表3]

| 実施例 | D-No. | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | <i>Candida albicans</i> | <i>Candida glabrata</i> | <i>Candida krusei</i> |
|-----|-------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|
| | | AY-14 | ATCC MYA-573 | ATCC48435 | ATCC44507 |
| 8 | D21-7677 | 2 | 1 | 0.125 | >4 |
| 9 | D21-5964 | 0.125 | 0.25 | 0.25 | >4 |
| 25 | D21-1791 | 0.063 | 4 | 0.125 | >4 |
| 33 | D21-3166 | 0.004 | 4 | 0.008 | 4 |
| 39 | D21-7628 | 0.063 | 0.5 | 0.25 | >4 |
| 62 | D31-1733 | 2 | 4 | 2 | 4 |
| | AMPH | 0.016 | 0.063 | 0.016 | 0.063 |
| | Fluconazole | 4 | >4 | 4 | >4 |
| | | GI80 | GI50 | GI80 | GI50 |

本発明を詳細にまた特定の実施態様を参照して説明したが、本発明の精神と範囲を逸脱することなく様々な変更や修正を加えることができることは当業者にとって明ら

かである。

本出願は、2004年2月16日出願の日本特許出願(特願2004-038918)に基づくものであり、その内容はここに参照として取り込まれる。

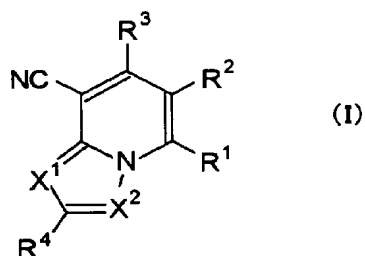
産業上の利用可能性

- [0412] 本発明は、1, 6- β -グルカン合成阻害という作用メカニズムに基づく抗真菌作用を広スペクトルで、かつ特異的または選択的に発現し得るような化合物を提供し、このような化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を含有する抗真菌剤を提供する。

請求の範囲

[1] 下式(I)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

[化62]



[式中、

R^1 は、置換基を有していてもよい塩基性基を意味し、

R^2 は、

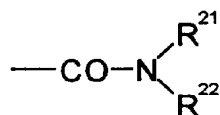
水素原子、

ハロゲン原子、

カルボキシ基、

下式

[化63]



(式中、 R^{21} および R^{22} は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を表す。)で表される基、

炭素数1から6のアルキル基、

炭素数2から6のアルケニル基、

炭素数2から6のアルキニル基、

炭素数2から7のアシル基、

炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、

炭素数3から6のシクロアルキル基、

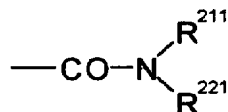
炭素数5から6のシクロアルケニル基、

炭素数4から12のシクロアルキルアルキル基、
 炭素数6から10のアリール基、
 炭素数7から12のアラルキル基、
 炭素数2から10の単環式、二環式もしくはスピロ環式の複素環基(窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。)、
 炭素数3から10のヘテロアリール基、または
 炭素数3から12のヘテロアリールアルキル基を意味するが、
 R^2 がアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アシル基、またはアルコキシカルボニル基である場合、これらは、[置換基群2-1]から選ばれる1種以上の基1個以上を置換基として有していてもよく;

[置換基群2-1]:

ハロゲン原子、
 アミノ基、
 イミノ基、
 ニトロ基、
 水酸基、
 メルカプト基、
 カルボキシ基、
 シアノ基、
 スルホ基、
 ジアルキルホスホリル基、下式

[化64]



(式中、 R^{211} および R^{221} は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を表す。)で表される基、

炭素数1から6のアルコキシ基、
炭素数1から6のアルキルチオ基、
炭素数2から7のアシル基、
炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、
炭素数3からの6シクロアルキル基、
炭素数6から10のアリール基、および
炭素数6から10のアリールチオ基。

ここで、[置換基群2-1]のアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のヒドロキシアルキル基、炭素数1から6のメルカプトアルキル基、炭素数2から7のアシル基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、炭素数3から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から12のアラルキル基、芳香族複素環基、炭素数1から6のアルキルスルホニル基、および炭素数6から10のアリールスルホニル基からなる群の基から選ばれる1個または2個の基を置換基として有していてもよく、さらに、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよく；

[置換基群2-1]の水酸基、または[置換基群2-1]のメルカプト基は、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアミノアルキル基、炭素数1から6のヒドロキシアルキル基、炭素数1から6のメルカプトアルキル基、炭素数2から7のアシル基、炭素数3から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から12のアラルキル基、芳香族複素環基からなる群の基から選ばれる置換基を有していてもよく；

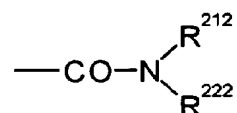
R^2 が、シクロアルキル基であるときは、これらは[置換基群2-2]から選ばれる1種以上の基1個以上を置換基として有していてもよく；

[置換基群2-2]：

ハロゲン原子、
アミノ基、
イミノ基、
ニトロ基、
水酸基、

メルカプト基、
カルボキシ基、
シアノ基、
スルホ基、
下式

[化65]



(式中、 R^{212} および R^{222} は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を表す。)で表される基、

炭素数1から6のアルコキシ基、

炭素数1から6のアルキルチオ基、

炭素数2から7のアシル基、および

炭素数1から7のアルコキシカルボニル基；

[置換基群2-2]のアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のヒドロキシアルキル基、炭素数1から6のメルカプトアルキル基、炭素数2から7のアシル基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、炭素数3から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から12のアラルキル基、芳香族複素環基、炭素数1から6のアルキルスルホニル基、および炭素数6から10のアリールスルホニル基からなる群の基から選ばれる1個または2個の基を置換基として有していてもよく、さらに、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよく；

R^2 がアリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、またはヘテロアリールアルキル基である場合、これらは[置換基群2-3]から選ばれる1種以上の基1個以上を置換基として有していてもよく；

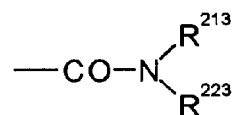
[置換基群2-3]：

ハロゲン原子、

アミノ基、

イミノ基、
 ニトロ基、
 水酸基、
 メルカプト基、
 カルボキシ基、
 シアノ基、
 スルホ基、
 下式

[化66]



(式中、 R^{213} および R^{223} は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を意味する。) で表される基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から7のアシル基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、炭素数7から12のアラルキルオキシ基、炭素数8から15のアラルキルオキシカルボニル基、アリール基、および炭素数2から10の単環式、二環式もしくはスピロ環式の複素環基(窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。);

[置換基群2-3]のアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のヒドロキシアルキル基、炭素数1から6のメルカプトアルキル基、炭素数2から7のアシル基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、炭素数3から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から12のアラルキル基、芳香族複素環基、炭素数1から6のアルキルスルホニル基、および炭素数6から10のアリールスルホニル基からなる群の基から選ばれる1個または2個の基を置換基として有していてもよく、さらに、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよく;

R^2 が複素環基である場合は、次の[置換基群2-4]から選ばれる1個または2個の基を置換基として有してもよく;

[置換基群2-4]:

ハロゲン原子、

アミノ基、

水酸基、

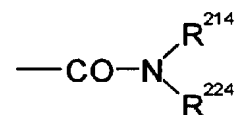
メルカプト基、

カルボキシ基、

スルホ基、

下式

[化67]



(式中、 R^{214} および R^{224} は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を表す。) で表される基、

炭素数1から6のアルキル基、

炭素数2から6のアルケニル基、

炭素数2から6のアルキニル基、

炭素数1から6のアルコキシ基、

炭素数1から6のアルキルチオ基、

炭素数1から6のハロゲノアルキル基、

炭素数2から7のアシル基、

炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、および

炭素数6から10のアリール基；

ここで、[置換基群2-4]のアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のヒドロキシアルキル基、炭素数1から6のメルカプトアルキル基、炭素数2から7のアシル基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、炭素数3から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から12のアラルキル基、炭素数2から10の単環式、二環式もしくはスピロ環式の複素環基(窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。)

、芳香族複素環基、炭素数1から6のアルキルスルホニル基、および炭素数6から10のアリールスルホニル基からなる群の基から選ばれる1個または2個の基を置換基として有していてもよく、さらに、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよく；

さらに R^1 と R^2 とが一緒になり、これらが結合している炭素原子を含んで、環状構造を形成してもよく、この環内には、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種または1種以上のヘテロ原子を1個から2個を含み、ここで形成される構造部分は、飽和でも不飽和でもいずれでもよい；

R^3 は、

水素原子、

ハロゲン原子、

アミノ基、

水酸基、

メルカプト基、

ニトロ基、

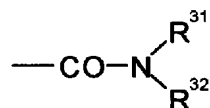
シアノ基、

ホルミル基、

カルボキシ基、

下式

[化68]



(式中、 R^{31} および R^{32} は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を表す。)で表される基、

炭素数1から6のアルキル基、

炭素数2から6のアルケニル基、

炭素数2から6のアルキニル基、

炭素数1から6のアルコキシ基、

炭素数1から6のアルキルチオ基、
炭素数2から5のアシル基、
炭素数2から5のアルコキシカルボニル基、
炭素数3から7のシクロアルキル基、
炭素数4から7のシクロアルケニル基、
炭素数6から10のアリール基、
炭素数7から12のアラルキル基、
炭素数3から10のヘテロアリール基を意味するが；
該アミノ基、該水酸基、または該メルカプト基は、保護基によって保護されていてもよく；

R^3 が、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アシル基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、アラルキル基、またはヘテロアリール基である場合、これらは[置換基群3-1]から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有していてもよく；

[置換基群3-1]：

アミノ基、
水酸基、
メルカプト基、
ハロゲン原子、
炭素数1から6のアルコキシ基、
炭素数1から6のアルキルチオ基、
炭素数2から5のアシル基、および
炭素数2から5のアルコキシカルボニル基；

[置換基群3-1]のアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、芳香族複素環基、炭素数2から5のアシル基、および炭素数2から5のアルコキシカルボニル基からなる群の基から選ばれる1個または2個の基を置換基として有してもよく、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。

さらに R^2 と R^3 とは一緒になってポリメチレン鎖構造を形成し、 R^2 と R^3 が結合する炭素原子を含んで、5員環または6員環の環状構造を形成してもよいが、このポリメチレン鎖は、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1または2個含んでいてもよく、ここで形成されたポリメチレン鎖は、[置換基群3-2]から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有していてもよい；

[置換基群3-2]：

アミノ基、

水酸基、

メルカプト基、

ハロゲン原子、

炭素数1から6のアルコキシ基、

炭素数1から6のアルキルチオ基、

炭素数2から5のアシル基、および

炭素数2から5のアルコキシカルボニル基。

[置換基群3-2]のアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、芳香族複素環基、炭素数2から5のアシル基、および炭素数2から5のアルコキシカルボニル基からなる群の基から選ばれる1個または2個の基を置換基として有してもよく、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい；

さらに、 R^2 と R^3 とが一緒になってポリメチレン鎖構造を形成し、 R^2 と R^3 が結合する炭素原子を含んで、5員環または6員環の環状構造を形成してもよい。さらにこのポリメチレン鎖は、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1または2個含んでいてもよい。

ここで形成されたポリメチレン鎖は、[置換基群3-2]から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有していてもよい；

[置換基群3-2]：アミノ基、水酸基、メルカプト基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から5のアシル基、および炭素数2から5のアルコキシカルボニル基。

[置換基群3-2]のアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、芳香族複素環基、炭素数2から5のアシル基、および炭素数2から5のアルコキシカルボニル基からなる群の基から選ばれる1個または2個の基を置換基として有してもよく、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。

R⁴は、

水素原子、

ハロゲン原子、

アミノ基、

水酸基、

メルカプト基、

ニトロ基、

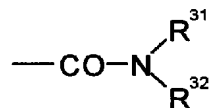
シアノ基、

ホルミル基、

カルボキシ基、

下式

[化69]



(式中、R³¹およびR³²は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を表す。)で表される基、

炭素数1から4のアルキル基、

炭素数3から8の環状アルキル基、

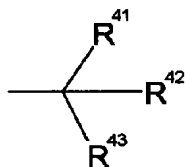
炭素数6から10のアリール基、

炭素数5から9のヘテロアリール基、

炭素数2から6のアルキニル基、または

式

[化70]



(式中、 R^{41} および R^{42} は、各々独立に、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、であるか、または、両者が一体化して、エクソメチレン構造となってもよく、このエクソメチレン構造は、さらに炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6のハロゲノアルキル基、を置換基として有していてもよい。

R^{43} は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトリル基、ニトロ基、カルボキシ基、炭素数2から7のアルコシカルボニル基、炭素数2から7のアルキルアミノカルボニル基、炭素数7から11のアリールアミノカルボニル基、炭素数2から7のシクロアルキルアミノカルボニル基、炭素数8から12のアラルキルアミノカルボニル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、炭素数1から6のヒドロキシアルキル基、炭素数1から6のアミノアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数3から8のシクロアルキル基、炭素数3から8のシクロアルキルオキシ基、炭素数7から11のアラルキル基、または炭素数7から11のアラルキルオキシ基を意味する。)で表される基である。

R^4 が、アルキル基、環状アルキル基、アリール基、またはヘテロアリール基である場合、そして R^{43} がアルキル基である場合、これらは[置換基群4]から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有していてもよく；

[置換基群4]：

ハロゲン原子、

アミノ基、

ニトロ基、

水酸基、

メルカプト基、

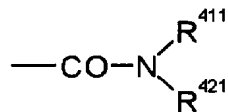
カルボキシ基、

シアノ基、

スルホ基、

下式

[化71]



(式中、 R^{411} および R^{421} は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を意味する。) で表される基、

炭素数1から6のアルコキシ基、

炭素数1から6のアルキルチオ基、

炭素数2から7のアシル基、

炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、

炭素数7から12のアラルキルオキシ基、

炭素数8から15のアラルキルオキシカルボニル基、

炭素数6から10のアリール基、および

炭素数2から10の単環式、二環式もしくはスピロ環式の複素環基(窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。)。

[置換基群4]のアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のヒドロキシアルキル基、炭素数1から6のメルカプトアルキル基、炭素数2から7のアシル基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、炭素数3から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から12のアラルキル基、芳香族複素環基、炭素数1から6のアルキルスルホニル基、および炭素数6から10のアリールスルホニル基からなる群の基から選ばれる1個または2個の基を置換基として有していてもよく、さらに、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよく;

[置換基群4]の水酸基、またはメルカプト基は、炭素数1から6のアルキル基、炭素数

1から6のアミノアルキル基、炭素数1から6のヒドロキシアルキル基、炭素数1から6のメルカプトアルキル基、炭素数2から7のアシル基、炭素数3から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から12のアラルキル基、芳香族複素環基からなる群の基から選ばれる置換基を有していてもよく、 R^4 が、アルキニル基の場合は、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から12のアルコキシアルキル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、またはカルボキシ基、を置換基として有していてもよく；

X^1 および X^2 は、各々独立に、

窒素原子であるかまたは、

ハロゲン原子、

炭素数1から6のアルコキシ基、

置換基を有していてもよい炭素数1から6のアルキル基、

もしくはエステル基で置換されていてもよい炭素原子を意味するが、

X^1 および X^2 のいずれか一方は必ず窒素原子であり；

ここで、アルキル基の置換基は、次の置換基の群から選ばれる、1または1以上の基であり；

ハロゲン原子、

アミノ基、

ニトロ基、

水酸基、

メルカプト基、

カルボキシ基、

シアノ基、

炭素数1から6のアルコキシ基、

炭素数1から6のアルキルチオ基、

炭素数2から7のアシル基、

炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、

炭素数3からの6シクロアルキル基、および

炭素数6から10のアリール基；

炭素原子上の置換基がエステルであるときこれらは、
炭素数1から6のアルキルエステル、
炭素数6から10のアリールエステル、
または炭素数1から6のアルキル基と炭素数6から10のアリール基とから構成されるアラルキルエステルでよく；
さらにこれらのアリールエステルおよびアラルキル基のアリール部分は、次の置換基の群から選ばれる、1または1以上の基によって置換されていてもよい；
ハロゲン原子、
アミノ基、
ニトロ基、
水酸基、
メルカプト基、
カルボキシ基、
シアノ基、
炭素数1から6のアルキル基、
炭素数1から6のアルコキシ基、
炭素数1から6のアルキルチオ基、
炭素数2から7のアシル基、
炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、
炭素数3からの6シクロアルキル基、および
炭素数6から10のアリール基；
を意味する。]

[2] R^1 の塩基性基が、

- (1)置換基を有していてもよい、炭素数1から6のアミノ置換アルキル基、
- (2)置換基を有していてもよい、炭素数3から6のアミノ置換環状アルキル基、
- (3)置換基を有していてもよい、炭素数3から6のアミノシクロアルケニル基、
- (4)置換基を有していてもよい、二環性骨格との結合部位が芳香環である、アミノ置換アラルキル基、

- (5)置換基を有していてもよい、炭素数1か6のアミノアルキル置換アミノ基
 - (6)置換基を有していてもよい、炭素数3から6のアミノ置換環状アルキルアミノ基、
 - (7)置換基を有していてもよい、炭素数3から6のアミノシクロアルケニルアミノ基、
 - (8)置換基を有していてもよい、二環性骨格との結合部位が芳香環である、アミノ置換アラルキルアミノ基、または
 - (9)置換基を有していてもよい、含窒素複素環置換基
- であり;

ここで、(1)から(8)の置換基において塩基性発現基であるアミノ基は、次の置換基群[1-1]から選ばれる、1または2(2のときは同一でも異なってもよい。)の置換基を有していてもよく;

置換基群[1-1]:

炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、炭素数3から10のシクロアルキル基、炭素数4から10のシクロアルケニル基、およびアミノ酸、ジペプチド、もしくは3個から5個のアミノ酸からなるポリペプチドから導かれる基;

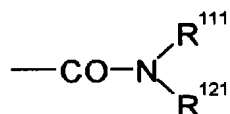
さらに、置換基群[1-1]から選ばれた置換基が、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基、またはシクロアルケニル基、である場合、これらは[置換基群1-1-1]から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有していてもよく;

[置換基群1-1-1]:水酸基、メルカプト基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、および炭素数3から10のシクロアルキル基;

さらに(9)の含窒素複素環基は、好ましくは、炭素原子を結合部位とし、飽和もしくは部分飽和であって炭素数2から10の単環式、二環式もしくはスピロ環式の複素環基(窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。)であり、さらにこの複素環基上の置換基が[置換基群1-2]から選択されて有されていてもよく;

[置換基群1-2]:ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、オキシ基、下式

[化73]



(式中、 R^{111} および R^{121} は、各々独立して、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数6から10のアリール基を表す。) で表される基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から8のアミノアルキル基、炭素数3から8のアミノシクロアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、および炭素数1から6のアルキルアミノ基;

ここで、[置換基群1-2]のアルキル基、アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、アルコキシ基、アルキルチオ基、ハロゲノアルキル基、またはアミノアルキル基のアルキル部分は、[置換基群1-2-1]から選ばれる1種以上の基1個以上を置換基として有してもよく;

[置換基群1-2-1]: ハロゲン原子、水酸基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数2から7のアルコキシカルボニル基、炭素数2から7のアルキルカルボニルアミノ基、および炭素数6から10のアリール基;

ここで、[置換基群1-2]のアミノ基、アミノアルキル基、アミノシクロアルキル基、およびアルキルアミノ基のアミノ基部分は保護基によって保護されていてもよく、また、炭素数1から6のアルキル基(水酸基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルコキシ基、およびアルキルチオ基からなる群の基から選ばれる1種以上の基を1個以上置換基として有していてもよい。)を置換基として1個または2個有していてもよく、また、アミノ酸、ジペプチド、または3個から5個のアミノ酸からなるポリペプチドが結合していてもよい;

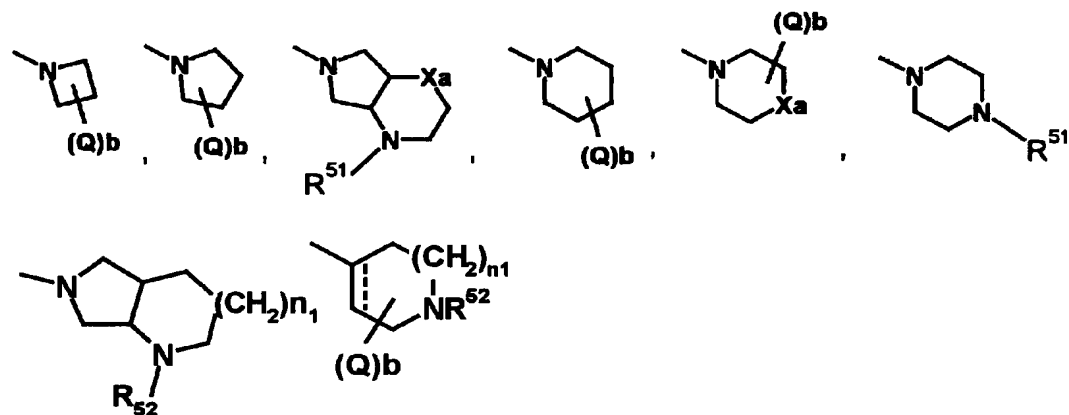
である、請求項1に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

[3] R^1 が、置換基を有していてもよい含窒素複素環基である請求項2に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

[4] R^1 が、置換基を有していてもよい含窒素複素環基であって、該含窒素複素環基が飽和または部分飽和の含窒素複素環基である請求項3に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

- [5] R^1 が、下式で表される基である請求項4に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物；

[化74]

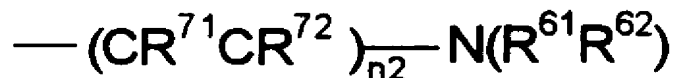


[式中、Xaは、酸素原子、硫黄原子、置換基または NR^{52} を意味し、

R^{51} および R^{52} は、各々独立に、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、または炭素数3から6のシクロアルキル基を意味し、

置換基Qは、次式、

[化75]



で表わされる置換基を意味し、

bは、0、1、または2の整数を意味し、

$n1$ は0または1の整数を意味し、

$n2$ は0、1または2の整数を意味し、

R^{61} および R^{62} は、各々独立に、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数1から6のハロゲノアルキル基であるか、アミノ酸、ジペプチド、もしくは3個から5個のアミノ酸からなるポリペプチドから導かれる基を意味し、

R^{71} および R^{72} は、各々独立に、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、炭素数1から6のヒドロキシアルキル基、炭素数1から6のア

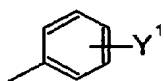
ミノアルキル基、炭素数2から12のアルコキシアルキル基、炭素数3から6のシクロアルキル基、置換基を有してもよいフェニル基、または置換基を有してもよい炭素数3から10のヘテロアリール基を意味し、

点線は該結合部分が二重結合となってもよいことを意味する。]

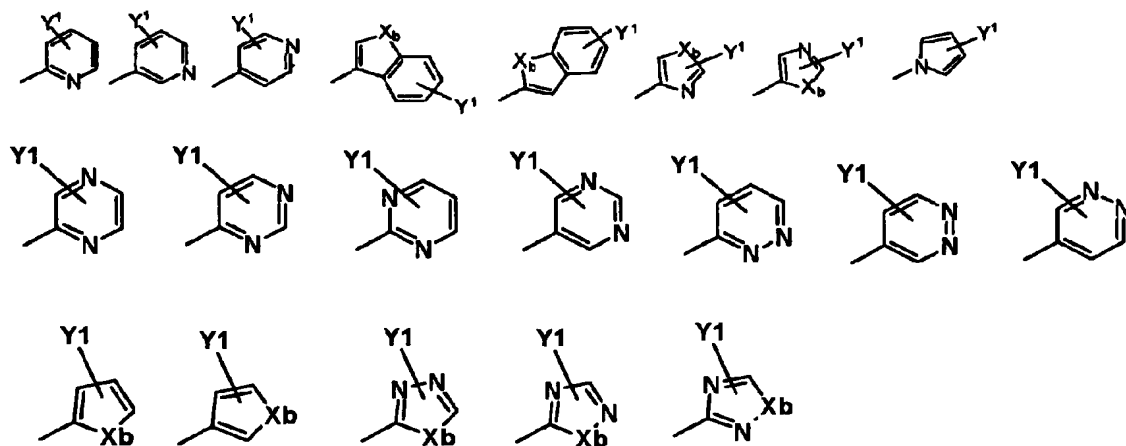
- [6] R^2 が、置換基を有してもよい炭素数6から10のアリール基であるかまたは炭素数2から10の単環式、二環式もしくはスピロ環式の複素環基(窒素原子、酸素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を1個から4個含む。)である請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

- [7] R^2 が、下式で表される基である請求項6に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物;

[化76]



[化77]



(式中、Xbは、酸素原子、硫黄原子、置換基または NR^8 を意味するが、ここで R^8 は、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数1から6のハロゲノアルキル基を意味する。置換基 Y^1 は、[置換基群2-2]に前述したと同じものを意味する。)

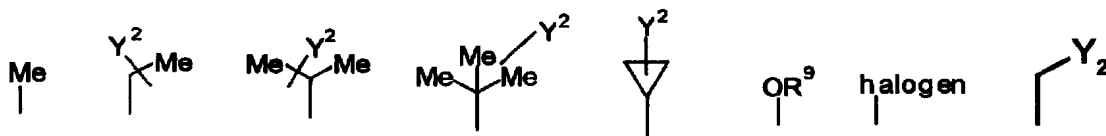
- [8] R^3 が、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、メルカプト基、置換基を有してもよい炭

素数1から4のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から5のアシル基、または炭素数2から5のアルコキシカルボニル基である請求項7に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物；

このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数3から10のヘテロアリール基、炭素数2から5のアシル基、および炭素数2から5のアルコキシカルボニル基からなる群の基から選ばれる1個または2個の基を置換基として有してもよく、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。

- [9] R^3 が、下式表される基である請求項7に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物；

[化78]



(式中、 R^9 は、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数3から7のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から12のアラルキル基、芳香族複素環基を意味し、置換基 Y^2 は、アミノ基、水酸基、メルカプト基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から5のアシル基、または炭素数2から5のアルコキシカルボニル基を意味し、このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、芳香族複素環基、炭素数2から5のアシル基、および炭素数2から5のアルコキシカルボニル基からなる群の基から選ばれる1個または2個の基を置換基として有してもよく、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。)

- [10] R^3 が、下式で表される基である請求項7に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物；

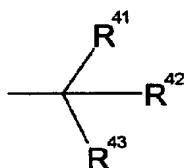
[化79]



(式中、R⁹は、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数3から7のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、炭素数7から12のアラルキル基、芳香族複素環基を意味し、置換基Y²は、アミノ基、水酸基、メルカプト基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から5のアシル基、または炭素数2から5のアルコキシカルボニル基を意味し、このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、芳香族複素環基、炭素数2から5のアシル基、および炭素数2から5のアルコキシカルボニル基からなる群の基から選ばれる1個または2個の基を置換基として有してもよく、該アミノ基の置換基が2個の場合は互いに結合して環状構造を形成してもよい。)

- [11] Y²が、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルコキシ基、水酸基、またはアミノ基であり、R⁹が、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数3から7のシクロアルキル基、炭素数6から10のアリール基、または炭素数7から12のアラルキル基である、請求項9または10に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。
- [12] Y²が、フッ素原子、塩素原子、メキシ基、または水酸基であり、R⁹が、水素原子、メチル基、エチル基、またはイソプロピル基である請求項9または10に記載の化合物。
- [13] R⁴が、置換基を有していてもよい炭素数1から4のアルキル基であるかまたは下式；

[化80]

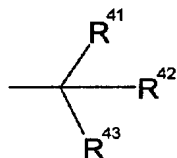


(R^{41} 、 R^{42} 、および R^{43} は既に定義したとおりである。)

で現れる化合物である請求項1から12のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

[14] R^4 が下式

[化81]



(R^{41} 、 R^{42} 、および R^{43} は既に定義したとおりである。)

で表される構造の置換基である1から12のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

[15] 式(I)で表される化合物において、

R^2 が、アリール基であり；

R^1 が、飽和また部分飽和の置換基を有する環状置換基であり；

R^3 が、炭素数1から3のアルキル基であり；

R^4 が、(1)炭素数2から5の分枝鎖状となってもよいアルキル基またはアルキレン基、(2)炭素数3ないし4の環状アルキル基、(3)フッ素原子または塩素原子を有する炭素数2から5の分枝鎖状となってもよいアルキル基、(4)炭素数2から5のアルコキシアルキル基、および(6)エチル基上に1もしくは2のメチル基を有していてもよい置換ベンジルオキシエチル基の群の基から選ばれる置換基；

の組合せである化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

[16] 式(I)で表される化合物において、

R^2 が、アリール基であり；

R^1 が、アミノ基、アルキルアミノ基もしくはジアルキルアミノ基で置換された飽和また部分飽和の含窒素複素環基であり；

R^3 が、炭素数1から3のアルキル基であり；

R^4 が(1)炭素数2から5の分枝鎖状となってもよいアルキル基またはアルキレン基、(2)炭素数3ないし4の環状アルキル基、(3)フッ素原子または塩素原子を有する炭素数2

から5の分枝鎖状となってもよいアルキル基、(4)炭素数2から5のアルコキシアルキル基、または(6)エチル基上に1もしくは2のメチル基を有していてもよい置換ベンジルオキシエチル基の群の基から選ばれる置換基；

の組合せである化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

[17] 式(I)で表される化合物において、

R^2 が、フェニル基であり；

R^1 が、アミノ基、アルキルアミノ基またはジアルキルアミノ基で置換されたピロリジニル基であり；

R^3 が、メチル基； R^4 がエチル基、イソプロピル基、ノルマルブチル基、第三級ブチル基、シクロプロピル基、プロピレン-2-イル基、メキシメチル基、フルオロメチル基、2-クロロエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル基、2-ベンジルオキシエチル基、2-ベンジルオキシ-1, 1-ジメチル-エチル基、および2-(4-フルオロフェニルメチル)オキシエチル基の群の基から選ばれる置換基である；
の組合せである化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

[18] 式(I)で表される化合物において、

R^2 が、フェニル基であり；

R^1 が、アミノ基、メチルアミノ基またはジメチルアミノ基で置換されたピロリジニル基であり；

R^3 が、メチル基； R^4 がエチル基、イソプロピル基、ノルマルブチル基、第三級ブチル基、シクロプロピル基、プロピレン-2-イル基、メキシメチル基、フルオロメチル基、2-クロロエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル基、2-ベンジルオキシエチル基、2-ベンジルオキシ-1, 1-ジメチル-エチル基、および2-(4-フルオロフェニルメチル)オキシエチル基の群の基から選ばれる置換基；
の組合せである化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

[19] 請求項1から18のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を含む医薬。

[20] 請求項1から18のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を含む感染症治療剤。

- [21] 請求項1から18のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を含む抗真菌剤。
- [22] 請求項1から18のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を使用する感染症の治療方法。
- [23] 請求項1から18のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物の感染症治療のための使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002337

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D471/04, A61K31/437, 31/444, 31/4745, 31/496, A61P31/00,
31/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D471/04, A61K31/437, 31/444, 31/4745, 31/496, A61P31/00,
31/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|--------------------------|
| X Y | Mokhtar, A. Hanna et al., Synthesis and Biological Evaluation of Some New Sulfur-Containing Heterocycles as Possible Antifungal Agents, J.Chem.Tech.Biotechnol., Vol.60, No.3, pages 257 to 262, 1994 | 1,19,20,21 1,2,3,4,19 |
| Y | WO 2002/088107 A1 (Eisai Co., Ltd., Japan), 07 November, 2002 (07.11.02), & EP 1382603 A1 | 1,2,3,4,19 |
| A | US 2003/229065 A1 (Levy, Stuart B. et al.), 11 December, 2003 (11.12.03), & WO 2004/001058 A2 | 1-21 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 April, 2005 (08.04.05)

Date of mailing of the international search report
26 April, 2005 (26.04.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002337

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A | WO 2003/064422 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 07 August, 2003 (07.08.03), & EP 1479681 A1 | 1-21 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002337

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 22-23

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 22 to 23 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ Int. Cl.⁷ C07D471/04, A61K31/437, 31/444, 31/4745, 31/496, A61P31/00, 31/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ Int. Cl.⁷ C07D471/04, A61K31/437, 31/444, 31/4745, 31/496, A61P31/00, 31/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

| | |
|-------------|------------|
| 日本国実用新案公報 | 1922-1996年 |
| 日本国公開実用新案公報 | 1971-2005年 |
| 日本国実用新案登録公報 | 1996-2005年 |
| 日本国登録実用新案公報 | 1994-2005年 |

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| X | Mokhtar A. Hanna et al., Synthesis and Biological Evaluation of | 1, 19, 20, 21 |
| Y | Some New Sulfur-Containing Heterocycles as Possible Antifungal Agents, J. Chem. Tech. Biotechnol., Vol. 60, No. 3, pp. 257-262, 1994 | 1, 2, 3, 4, 19 |
| Y | WO 2002/088107 A1 (Eisai Co., Ltd., Japan) 2002. 11. 07 & EP 1382603 A1 | 1, 2, 3, 4, 19 |
| A | US 2003/229065 A1 (Levy, Stuart B. et al.) 2003. 12. 11 & WO 2004/001058 A2 | 1-21 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08. 04. 2005

国際調査報告の発送日

26. 4. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

渡辺 仁

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4 P

8213

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| A | WO 2003/064422 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.) 2003.08.07 & EP 1479681 A1 | 1-21 |

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 22-23 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 22-23 に記載された発明は、ヒトの身体の治療による処置方法であり、
この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。